

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 13 - NÚMERO 4

JANEIRO/FEVEREIRO/MARÇO/2013



**Os inseparáveis *Annie e Sandy*
imortalizados na medicina**

Janumet®

(Fosfato de sitagliptina/
cloridrato de metformina), MSD

Superando barreiras. Atingindo metas.¹⁻³

- Desde o início para pacientes com DM2¹ não controlados com metformina¹
- Potência sustentada ao longo do tempo¹⁻³
- Sem aumento de peso²⁻⁴
- Baixo risco de hipoglicemia²⁻⁴



Referências bibliográficas: 1. Circular aos Médicos (bula) de JANUMET. São Paulo: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda., 2010. 2. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK et al for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-2637. 3. Goldstein B, Feinglos MN, Lunceford JK, et al for the sitagliptin 036 study group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-1987. 4. Nauck MA, Meiringer G, Sheng Q, et al for the Sitagliptin Study Group 024. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.

t. DM2 - Diabetes mellitus tipo 2

Dentre as informações citadas em bula, ressaltamos que JANUMET é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto. A sitagliptina não exerceu efeitos clinicamente significativos quando utilizada concomitantemente com fármacos metabolizados pela maior parte das isoenzimas do CIP P-450 e a metformina não parece interagir de modo clinicamente significativo com glibenclamida e nifedipina.

JANUMET (fosfato de sitagliptina/cloridrato de metformina), MSD. INDICAÇÕES: como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico de pacientes com diabetes melito tipo 2 mal controlados com metformina ou sitagliptina isoladamente ou pacientes já sob tratamento com sitagliptina e metformina. **CONTRAINDICAÇÕES:** 1) nefropatia ou disfunção renal [níveis de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (homens), $\geq 1,4$ mg/dl (mulheres) ou depuração anormal de creatinina]; 2) insuficiência cardíaca congestiva (ICC) que requer tratamento farmacológico; 3) hipersensibilidade conhecida a qualquer componente de JANUMET; 4) acidose metabólica aguda ou crônica, incluindo cetoacidose diabética, com ou sem coma. O uso de JANUMET deve ser interrompido para a realização de estudos radiológicos com administração de contraste iodado para evitar alteração aguda da função renal (veja **ADVERTÊNCIAS, Cloridrato de metformina**). **ADVERTÊNCIAS, Cloridrato de metformina:** **ADVERTÊNCIAS, Cloridrato de metformina:** JANUMET não deve ser utilizado no tratamento de diabetes melito tipo 1 ou cetoacidose diabética. **Monitoramento da função renal:** a metformina e a sitagliptina são predominantemente excretadas pelos rins. O risco de acúmulo de metformina e acidose láctica aumenta de acordo com o grau de disfunção renal, portanto pacientes com níveis de creatinina acima do limite normal para sua idade não devem receber JANUMET. Em pacientes com idade avançada, a dose de JANUMET deve ser titulada com cautela para estabelecer a dose mínima necessária para efeito glicêmico adequado; a função renal desses pacientes deve ser monitorada regularmente (particularmente 80 anos de idade). Antes de iniciar o tratamento com JANUMET e ao menos anualmente a seguir, a função renal deve ser avaliada e considerada normal. Quando se prever disfunção renal, avaliar com mais frequência e descontinuar JANUMET se houver evidência de comprometimento renal. **Fosfato de sitagliptina:** **Hipoglicemia:** a combinação de sitagliptina com medicamentos que sabidamente causam hipoglicemia, como as sulfonilureias ou a insulina, não foi adequadamente estudada. **Cloridrato de metformina:** **Acidose láctica:** complicação metabólica rara, porém grave, que pode ocorrer por acúmulo de metformina durante o tratamento com JANUMET; pode ser fatal em aproximadamente 50% dos casos e ocorre principalmente em pacientes com diabetes e insuficiência renal importante, múltiplos problemas clínicos/cirúrgicos, múltiplas medicações concomitantes ou em pacientes com ICC sob tratamento farmacológico. **Hipoglicemia:** situações predisponentes: ingestão calórica deficiente, exercícios vigorosos não compensados por suplementação calórica, uso concomitante de outros hipoglicemiantes (como sulfonilureias e insulina) ou álcool. Músculos debilitados ou desnudados e pacientes com insuficiência adrenal ou pituitária ou intoxicação alcoólica são particularmente suscetíveis à hipoglicemia. O uso concomitante de medicamentos que podem afetar a função renal ou causar alterações hemodinâmicas significativas ou interferir na depuração da metformina, como compostos catiônicos eliminados por secreção tubular renal (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Cloridrato de metformina**), requer cautela. O uso de JANUMET deve ser interrompido antes e durante exame radiológico com contraste iodado, mas 48 horas seguintes e reinstituído somente após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (veja **CONTRAINDICAÇÕES**). **Estatos hipoglicêmicos:** JANUMET deve ser descontinuado imediatamente em casos de choque cardiovascular de qualquer causa, ICC, infarto agudo do miocárdio e outras afecções caracterizadas por hipotensão que foram associadas à acidose láctica e podem causar astenia pré-renal. **Procedimentos cirúrgicos:** o uso de JANUMET deve ser interrompido antes de qualquer procedimento cirúrgico (exceto procedimentos menores, sem restrição de alimentos ou líquidos). **Ingestão de álcool:** pacientes em uso de JANUMET devem ser advertidos contra a ingestão excessiva de álcool, aguda ou crônica; o álcool potencializa o efeito da metformina no metabolismo do lactato. **Comprometimento de função hepática:** em geral, JANUMET deve ser evitado quando houver evidências clínicas ou laboratoriais de hepatopatia em razão do risco de acidose láctica. **Níveis de vitamina B₁₂:** em cerca de 7% dos pacientes de estudos clínicos controlados de metformina com 28 semanas de duração, observou-se diminuição dos níveis séricos previamente normais da vitamina B₁₂, sem manifestação clínica. Recomenda-se avaliação anual dos parâmetros hematológicos para pacientes em uso de JANUMET; qualquer anomalia aparente deve ser apropriadamente investigada e manejada. Deve-se avaliar com urgência a presença de cetoacidose ou acidose láctica em pacientes com diabetes melito tipo 2 que estejam bem controlados com JANUMET e que desenvolvem anormalidades laboratoriais ou doenças clínicas. **Descontrole da glicemia:** pacientes estabilizados com um esquema anti-diabético, quando expostos a situações de estresse (tais como febre, trauma, infecção ou cirurgia), podem apresentar descontrole temporário da glicemia. Nessas ocasiões, pode ser necessário interromper a administração de JANUMET e administrar temporariamente insulina. **Gravidez:** Categoria de risco: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou do cirurgião-dentista. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** os estudos de interação medicamentosas foram conduzidos com os componentes individuais de JANUMET, sitagliptina e metformina. **Fosfato de sitagliptina:** não exerceu efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de metformina, rosiglitazone, gliburida, simvastatina, varfarina e anticoncepcionais orais. Pacientes sob digoxina devem ser monitorados de forma apropriada. Não se recomenda ajuste posológico da sitagliptina quando coadministrada com ciclosporina ou outros inibidores da p-glicoproteína (por exemplo, cetoconazol). Em um estudo, a ciclosporina demonstrou alterar de forma modesta, clinicamente não significativa, a farmacocinética da sitagliptina. **Cloridrato de metformina:** **Síndrome:** foram observadas diminuições na AUC e na C_{max} da gliburida, altamente variáveis, cujo significado clínico é incerto. **Furosemida:** em um estudo de interação medicamentosas, a administração concomitante de dose única de metformina-furosemida a indivíduos saudáveis afetou a farmacocinética de ambos os agentes, porém sem alterar significativamente a depuração renal de nenhum. **Nifedipina:** parece aumentar a absorção da metformina, mas a metformina exerce efeitos mínimos na nefedipina. **Fármacos catiônicos:** amilofrida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triantreno, bimetoprima ou vancomicina, por exemplo, eliminados por secreção tubular renal, teoricamente podem interagir com a metformina e competir por sistemas de transporte tubular renal comuns. Embora tais interações permaneçam teóricas (exceto para cimetidina), recomenda-se monitoramento cuidadoso do paciente e ajuste da dose de JANUMET e/ou do fármaco catiônico quando administrados concomitantemente. **Outros:** determinados fármacos tendem a causar hipoglicemia ou descontrole glicêmico, entre os quais tiazidas e outros diuréticos, corticosteróides, fenotiazinas, compostos tireoidianos, estrogênio, anticoncepcionais orais, fenitina, ácido nicotínico, simpatomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio e isoniazida. É pouco provável a interação com fármacos altamente ligados às proteínas plasmáticas, como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol e probenecida. **REAÇÕES ADVERSAS: ATENÇÃO: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Nestes casos, informe seu médico.** A lista completa de reações adversas relatadas em estudos clínicos encontra-se na Circular aos Médicos (bula) completa. Após a comercialização, foram relatadas reações de hipersensibilidade (anafilaxia, angioedema, erupção cutânea, urticária e afecções cutâneas exfoliativas, inclusive síndrome de Stevens-Johnson), infecções respiratórias e nasofaringite. **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:** **Cloridrato de metformina:** deve ser individualizada com base no esquema terapêutico atual, na eficácia e na tolerabilidade, desde que não exceda a dose diária máxima recomendada de JANUMET de 100 mg de sitagliptina e 2.000 mg de metformina. Em geral, JANUMET deve ser administrado duas vezes ao dia, às refeições, com aumento gradual da dose, para reduzir os efeitos adversos gastrointestinais relacionados à metformina. As seguintes doses estão disponíveis: 50 mg de sitagliptina/500 mg de cloridrato de metformina; 50 mg de sitagliptina/850 mg de cloridrato de metformina; 50 mg de sitagliptina/1.000 mg de cloridrato de metformina. **Para pacientes mal controlados com metformina em monoterapia:** a dose inicial usual deve ser igual a uma dose diária de 100 mg (50 mg duas vezes ao dia) de sitagliptina mais a dose de metformina já utilizada. **Para pacientes mal controlados com sitagliptina em monoterapia:** a dose inicial usual deve ser de 50 mg de sitagliptina/500 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia, que pode ser titulada até 50 mg de sitagliptina/1.000 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia. A sitagliptina em monoterapia, com dose ajustada para insuficiência renal, não deve ser substituída por JANUMET (veja **CONTRAINDICAÇÕES**). **Para pacientes que substituíram o tratamento com sitagliptina e metformina isoladamente pela coadministração:** JANUMET pode ser iniciado com as doses de sitagliptina e metformina já utilizadas. Não foram realizados estudos para avaliar especificamente a segurança e a eficácia de JANUMET em pacientes sob outros anti-diabéticos que passaram a tomar JANUMET. Qualquer mudança no tratamento do diabetes melito tipo 2 deve ser feita com cuidado e monitorada adequadamente. **SUPERDOSE:** **Fosfato de sitagliptina:** não existem experiências em humanos com doses acima de 800 mg. No caso de superdose, é razoável empregar as medidas de suporte habituais. A sitagliptina é modestamente dialisável e ainda não se sabe se é dialisável por diálise peritoneal. **Cloridrato de metformina:** já ocorreu superdose, inclusive ingestão de quantidades acima de 50 g. Foi relatado hipoglicemia e acidose láctica, em cerca de 10% e 32% dos casos, respectivamente; não foi estabelecida associação causal para a hipoglicemia. (veja **ADVERTÊNCIAS, Cloridrato de metformina**). A metformina é dialisável. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. REGISTRO MS: 1.0029.0177. Nota:** antes de prescrever JANUMET, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) completa para informações detalhadas sobre o produto. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO.**



07-2012-JM1-10-09-269-J MC 209/10 IMPRESSO EM JULHO/2010



ORPHAN ANNIE AND HER DOG SANDY

DAS TIRAS EM QUADRINHOS PARA A IMORTALIDADE NA PATOLOGIA DO CÂNCER PAPILÍFERO DE TIREOIDE

Little Orphan Annie é uma tira de jornal americano criada por Harold Gray (1894–1968) e distribuída pela *Tribune Media Services*. O nome da heroína da história em quadrinhos publicada diariamente foi copiado do poema de 1885 "Little Orphant Annie" de *James Whitcomb Riley* (1885). Foi publicada pela primeira vez em 1924, em Nova York, pelo jornal *Daily News*.

As tiras relatam a história de uma orfã chamada *Annie* e suas aventuras com um cachorro vira lata chamado *Sandy*. *Annie* era representada nas tiras como uma garotinha de 10 anos (não se sabe ao certo sua idade) de cabelos ruivos e sempre vestida de vermelho. Seus olhos eram apenas 2 círculos vazios sem cor, assim como de seu cão. As histórias tinham conotações políticas tanto americana quanto internacional e constantemente as aventuras da menina teciam críticas ao emprego sindicalizado, ao comunismo, aos políticos conservadores e liberais e ao sistema judiciário americano. Criticando o nazismo e a atuação dos aliados na segunda grande guerra, *Annie* e *Sandy* "lutaram" na segunda guerra mundial afundando um submarino alemão. As tiras sempre ligavam à comédia, lições de moral. As aventuras retratavam aspectos sombrios da natureza humana; fome pelo poder da ganância, racismo e traição, política monetária, o abismo entre o pobre (sempre a sofredora *Annie* e *Sandy*) e o rico representado pelos vilões das histórias e pela sua invejosa madrastra, que durante a viagem de seu benfeitor *Daddy*, fez com que a menina retornasse às agrúrias do orfanato.

Gray faleceu em 1968, mas as aventuras da menina que envelhecia a cada quatro anos, pois nasceu no dia 29-02, foram desenvolvidas por outros autores e desenhistas e adaptadas para o cinema pela RKO em 1932 e pela Paramount em 1938. Em 1977 transformou-se em um musical da *Broadway*. Em junho de 2010 foi publicada a última aventura de *Annie* e *Sandy*.

Apesar das aventuras vividas pela dupla nas tiras em quadrinhos ter acabado, passaram para imortalidade na comparação de seus olhos vazios com o núcleo rechaçado para a periferia com um "vazio celular" (núcleo claro ou em vidro fosco), característico das células do carcinoma papilífero de tireóide, descrito oficialmente no livro "Basic Endocrine Pathology" da Dra. *Nancy Warner*, em 1971. Assim, o termo "Orphan Annie Eyes" é comumente utilizado para descrever o núcleo das células do carcinoma papilífero de tireoide, o qual aparece vazio ou limpo no centro, tendo a cromatina em localização marginal junto ao lado interno da membrana nuclear. Além deste achado, a presença das inclusões finas como areia (sand), que representam depósitos arredondados de cálcio, também chamados de corpos psammomatosos, são comumente vistos em lâminas de patologia de carcinoma papilífero. O termo "psammos" é grego e significa "sand" – areia. Interessante relembrar que o nome do cachorro de *Annie* é *Sandy*, uma bonita coincidência, já que os inseparáveis *Annie* e *Sandy* das tiras, também o são na patologia marcante do carcinoma papilífero de tireoide.

Além destes achados do carcinoma papilífero, outros enaltecem os olhos dos patologistas, tornando as lâminas de patologia desta neoplasia uma das mais ricas e belas. São eles: a formação de papilas – células dispostas ao longo de eixos conjuntivo-vasculares ramificados; as pseudoinclusões

intranucleares e o “groove”. As pseudoinclusões resultam de invaginações da membrana nuclear contendo citoplasma. A imagem é criada por superposição, não se tratando de inclusão verdadeira, no sentido de um corpúsculo intranuclear. As fendas na membrana nuclear ou “groove” são dobras da membrana, que dependendo do plano de observação, fornecem aspecto de uma fenda no núcleo, lembrando um grão de café.

A orfã *Annie* e o cão *Sandy* não existem mais nas tiras de entretenimento, mas estão imortalizados na medicina, vivendo aventuras nos laboratórios de patologia do mundo todo.

Ricardo Ribeiro Gama

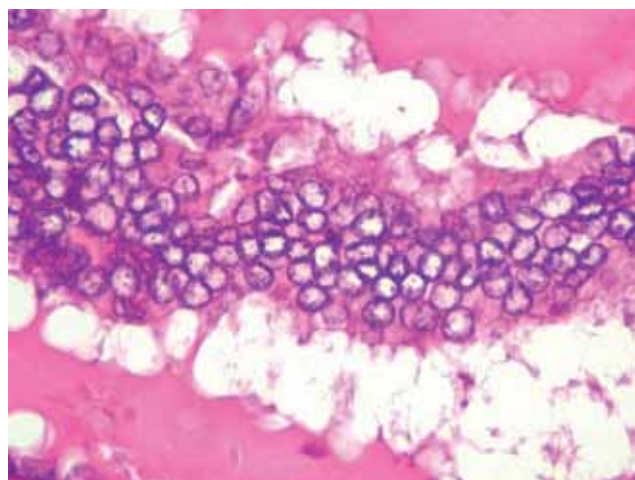
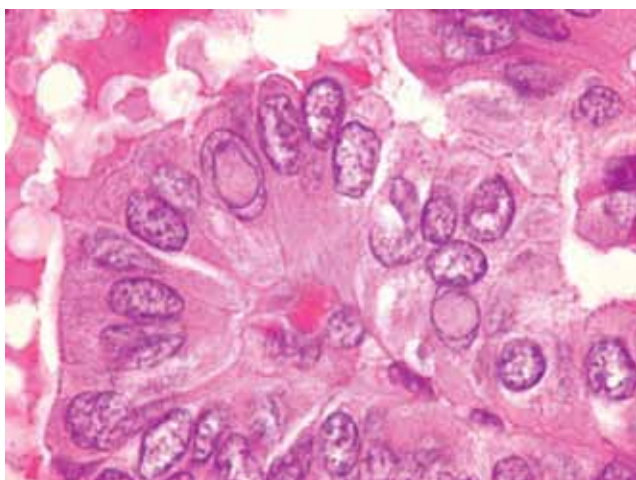
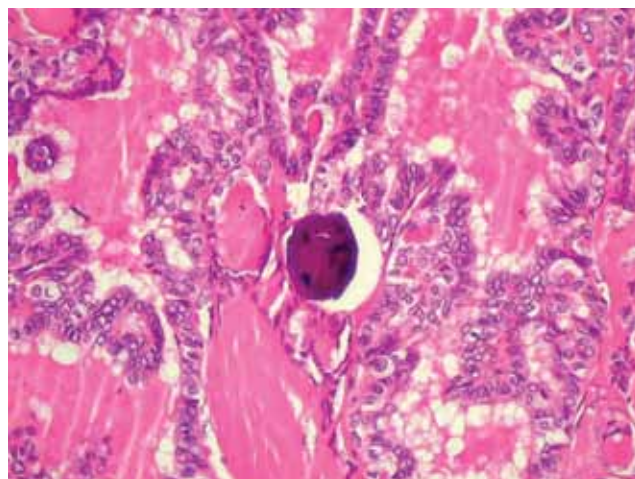
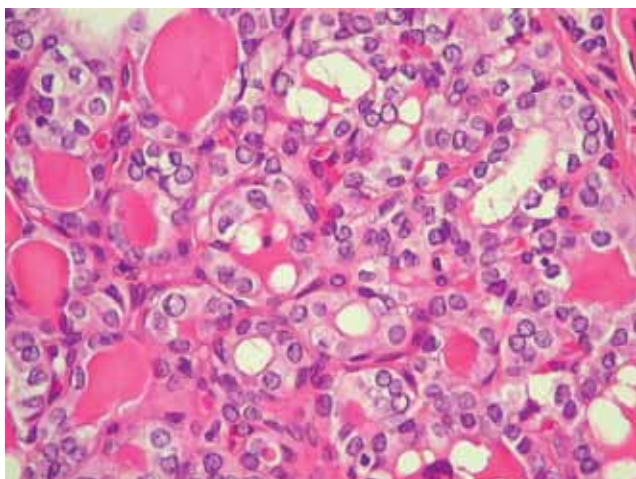
Referências

www.radiology.uchc.edu/eAtlas/Endo/1802.htm

DeLellis RA. Orphan Annie eye nuclei: a historical note. **Am J Surg Pathol.** 1993;17:1067-1068

AakifUllah Khan, SaifulHaque, Syed Qaiser Shah, Javaid Irfan Orphan Annie Eyes: from Comics to Clinics **International Journal of Pathology**; 2011; 9(1): 47-48

Fotos de microscopia: **Anatomia patológica para Graduação UNICAMP (Anatpat)** – Carcinoma papilífero da tireoide



Endocrinol. diabetes clín. exp. - VOL.XIII - 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

Mirnaluci 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)
Gleyne LK Biagini (HUEC-PR)
João Carlos Repka (HAC-PR)
Leão Zagury (PUC-IEDE-RJ)
Luiz Cláudio Bruel de Oliveira (FEPAR-PR)
Lucianna Ribeiro Thá (HUEC-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 Eliza Andreazzi (UFJF)
Ana Lúcia Fedalto (UTP)
Anelise R Budel (FEPAR)
Carlos Caron (FEPAR)
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)
Carlos Mattozo (PUC-PR)
Carolina Aguiar M. Kulak (UFPR)
Cesar Alfredo P. Kubiak (HNSG-UNICEMP)
Claudio Albino (UEM)
Denis José Nascimento (UFPR)
Edgard Niclewicz (CDC-PR)
Dilermando Hopfer Brito (SEMPR)
Edith Falcon de Legal (IPS - Asunción - PY)
Glauca M.F.S Mazeto (UNESP-Botucatu)

Hans Graf (UFPR)
Henrique de Lacerda Suplicy (UFPR)
Jaime Kulak Junior (UFPR)
João Carlos Simões (FEPAR)
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)
Marcos Pereira (FEPAR)
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP CDE.
Diabetes Care Manager- (Los Angeles
Children Hospital)
Perceu Seixas de Carvalho (UFES)
Paulo Rossi (FEPAR)
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)

Convidado Internacional

Didier Vieau (University of Lille 1-France)

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.13, n 4 (Janeiro/fevereiro/Março/2013) –
Curitiba:
FEPAR/HUEC, 2000-
p.1477-1564 : 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
Nátali Pimpão, Paula Granzotto, Ana Paula Kannenberg e Juliane Perini

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: totaleditora@totaleditora.com.br

Revisão final:  Unidade de Diabetes Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

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

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

R. Augusto Steffeld, 1908, 6º andar - Curitiba-PR. - Tel: (41) 3336-3952
site: www.endocrino.com - www.revistaendocrino.com
e-mail: m.gama@sul.com.br - mirnaluci.gama@yahoo.com.br

Sumário

Editorial	1519
Artigos de Revisão	
Segurança e eficácia do tratamento com liraglutida <i>Liraglutide (LGD), a once-daily glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, was approved in 2010 to use as monotherapy in USA and Brazil</i>	1523
Contribuição Original	
Exercício físico, disfunções metabólicas e as células beta pancreáticas <i>Physical exercise (PE), especially aerobic ones, can be a non-pharmacological method to treat or even prevent the obesity onset</i>	1531
Relato de Casos e Revisão da Literatura	
Diabetes mellitus após transplante renal: NODAT <i>The author reports a case of a patient who developed diabetes mellitus treated with insulin after two months of a kidney transplant</i>	1535
Síndrome de POEMS: um desafio diagnóstico <i>POEMS's syndrome is an uncommon multisystemic disorder, that progress slowly and has unknown cause</i>	1539
Artigo original	
Tópicos em clínica médica	
Associação entre níveis séricos de fosfatase alcalina e atividade clínica e inflamatória das espondiloartrites <i>The spondyloarthropathies are chronic inflammatory rheumatic diseases characterized by bone erosions, new bone formation and ankylosis of the spine</i>	1542
Ponto de Vista	
A visão do endocrinologista sobre as variadas manifestações clínicas da hemocromatose <i>Hereditary hemochromatosis (HH) is an autosomal recessive disease in which mutations in the HFE gene cause increased intestinal absorption of iron</i>	1548
Em Debate	
Câncer diferenciado de tireóide: PRIMUM NON NOCERE <i>This article highlights the paradigm change in the treatment of patients with differentiated thyroid cancer</i>	1554

Nossa capa
Orphan Annie and her dog Sandy

Fonte: Wikipédia , Google.com
Fotos de microscopia: **Anatomia patológica para Graduação UNICAMP (Anatpat) Carcinoma papilífero da tireoide**
Corpo psamomatoso
Carcinoma papilífero de tireoide variante folicular
Pseudo inclusão
Orphan Annie eyes

Errata

Volume anterior: vol 13, número 3

ARTIGO DE REVISÃO

SEGURANÇA E EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM LIRAGLUTIDA EFFICACY AND SAFETY OF LIRAGLUTIDE

WANESSA COSTA DA SILVA FARIA¹
LIDIANE RODRIGUES ALÉM²

Descritores: Liraglutida, agonista dos receptores GLP-1, Diabetes tipo 2, Incretinas.
Key words: Liraglutide, GLP-1 receptor agonist, Type 2 diabetes, Incretins

Resumo

Liraglutida (LGD) é um agonista dos receptores *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) administrado por via subcutânea uma vez ao dia. Foi aprovado no Brasil e Estados Unidos em 2010 para ser usado como monoterapia ou combinado a outros antidiabéticos para o tratamento de pacientes com diabetes tipo II. Em ensaios clínicos de fase III este fármaco tem se mostrado eficaz na redução da hemoglobina A1C, glicemia de jejum e glicemia pós-prandial, bem como redução do peso, da pressão arterial e melhora nos parâmetros lipídicos. Além disso, proporciona controle glicêmico superior quando comparado com resultados alcançados com outros agentes antidiabéticos (ex. sitagliptina, glimepirida). LGD tem sido bem tolerada, sendo os distúrbios gastrointestinais mais comumente relatados. Na maioria das vezes ocorre no início da terapia com diminuição após 4-8 semanas. Além disso, a incidência de hipoglicemia foi infrequente ou moderada durante a terapia. No entanto, durante os dois primeiros anos de comercialização, muitos estudos e relatos de caso têm relacionado o uso de LGD a um risco de desenvolvimento de pancreatite, tumor na tireóide e reações imunogênicas. Esta revisão abordou discussões acerca da eficácia e segurança no uso de LGD com o objetivo de proporcionar informações imparciais sobre esta droga aos profissionais de saúde e pesquisadores. **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1523-1530.**

Abstract

Liraglutide (LGD), a once-daily glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, was approved in 2010 to use as monotherapy in USA and Brazil and in combination with selected oral agents, for the treatment of patients with type 2 diabetes. In phase III clinic trial these agents have shown significant improvements in hemoglobin A1C, fasting plasma glucose, and postprandial plasma glucose, as well as improvements in body weight, blood pressure, and lipids parameters. Furthermore, liraglutide provides superior glycemic control in comparison with other antidiabetic agents (e.g. glimepiride and sitagliptin). LGD have been well tolerated, with the most common adverse effects being gastrointestinal, which occurred early in therapy but typically resolved after 4-8 weeks. The incidence of hypoglycemia was infrequent and mild during therapy. Post-marketing studies and case reports indicate the role LGD in disturbance development, like pancreatitis, thyroid cancer and immunogenic response. This review brought discussion around efficacy and safety on the LGD treatment, in order to provide unbiased drug information for healthcare professionals and researchers. **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1523-1530.**

INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* (DM) tipo II é uma doença crônica que na última década se despontou como um importante problema de saúde pública no mundo. No Brasil, a ocorrência média de diabetes na população adulta (acima de 18 anos) é de 5,8%, o que representa 7,6 milhões de pessoas (1).

Mundialmente, o número de casos já alcança 246 milhões de pessoas, podendo chegar a 380 milhões de casos em 2025(1). Frente a estes dados, muitos centros de pesquisas vêm investindo em estudos de novas classes terapêuticas para o controle da glicemia. A liraglutida (LGD), aprovada pela agência reguladora dos Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA) em janeiro de 2010 (2) e pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) em março de 2010 (3), faz parte destas novas classes lançadas recentemente no mercado (4). Desde então muitos ensaios vêm sendo realizados para certificar a segurança e eficácia deste fármaco como monoterapia ou em conjunto com outros hipoglicemiantes, incluindo neste grupo as insulinas.

A LGD é um agonista do receptor GLP-1, que pertence à classe dos incretinomiméticos (5,6). As incretinas são hormônios secretados pelas células endócrinas localizadas no epitélio do intestino delgado. São duas as principais incretinas: o GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e o GIP (*glucose-dependent insulinotropic peptide*), sendo GLP-1 o mais importante na patogênese do DM-2 pois suas ações incluem o estímulo à síntese e à secreção de insulina dependente da glicemia; inibição da secreção de glucagon e retardo do esvaziamento gástrico (7,8). No entanto a terapia com GLP-1 é limitada, tendo em vista que esta molécula tem uma meia vida de 1 a 2 minutos pois é rapidamente degradada pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) (6,9).

LGD é um fragmento do GLP-1 endógeno que sofreu duas modificações: substituição da lisina na posição 34 pela arginina e adição do ácido palmítico na lisina da posição 26 (6). A molécula precursora de liraglutida é produzida pela técnica de DNA recombinante utilizando cepa da levedura *Saccharomyces cerevisiae*. Logo após a síntese, o ácido palmítico é ligado à molécula (6), aumentando assim o tempo de meia vida da LGD em relação ao GLP-1 endógeno por inibir a ação da DPP-4 (6,10).

Os ensaios clínicos para avaliar a eficácia da LGD seguiram o programa Ação e Efeito de Liraglutida no Diabetes – *Liraglutide Effect and Action on Diabetes* (LEAD) para o tratamento de pacientes com DM tipo II e, desde a sua aprovação pelo FDA, inúmeros estudos estão sendo realizados em torno deste fármaco. Estudos randomizados de fase III encontraram dados otimistas acerca da eficácia de LGD, tendo em vista que este fármaco tem apresentado eficácia tanto como monoterapia (11) como combinado a outras drogas hipoglicemiantes (12). Além disso, em estudo realizado com insulínodpendentes, o tratamento com LGD foi capaz de reduzir a dose de insulina (13,14). Entretanto, pesquisas acerca de efeitos colaterais relataram disfunções gastrointestinais, risco de pancreatite, risco de desenvolvimento de câncer medular e disfunções renais com o uso de LGD. Porém, vale ressaltar que não há estudos conclusivos referentes a estes achados. Neste artigo foi realizada uma análise sistemática da literatura com particular atenção para a eficácia e segurança de LGD como monoterapia ou combinado a outros hipoglicemiantes, a fim de proporcionar informações imparciais deste medicamento aos profissionais de saúde e pesquisadores.

¹Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso, Departamento de Ciência e Tecnologia de Alimentos – IFMT

²Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Departamento de Farmacologia - Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT

E-mail: nessacsf@yahoo.com.br /lidiane_além@hotmail.com

METODOLOGIA

Origem dos dados

A Pesquisa junto ao banco de dados PubMed (outubro, 2012) foi conduzida usando as seguintes palavras chaves: *efficacy liraglutide* e *side effects liraglutida*. Além disso, dados recentes oriundos das agências Food and Drugs Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA), encontrados a partir da palavra chave: *liraglutide*, foram incluídos nesta revisão, pois estes trazem relatos dos casos ocorridos na fase IV do ensaio clínico deste novo medicamento, além de informativos e estudos ainda não publicados na forma de artigo. Artigos de revisão, meta-análises e informações do Ministério da Saúde e Agência de Vigilância Sanitária foram utilizados para complementar o texto desta revisão.

Crítérios de inclusão e exclusão dos dados

Foram analisadas somente as literaturas publicadas em inglês no banco de dados PubMed do ano de 2009 em diante, bem como as notícias e estudos publicados no ano de 2011 e 2012 nos sites das agências supracitadas. Estudos de fase III randomizados, controlados e com dados humanos e experimentos acerca da segurança do uso de liraglutida foram priorizados. No entanto, estudo em animais e relatos de casos relevantes foram selecionados a fim de corroborar com os dados apresentados neste trabalho.

RESULTADOS

Dentre as 76 literaturas sobre a LGD encontradas, 39 foram selecionadas para serem discutidas nesta revisão. Fizeram parte do perfil desta revisão: estudos randomizados, controlados de fase III, com dados humanos; estudos acerca do efeito emagrecedor; estudos experimentais realizados em humanos e animais sobre a segurança e efeitos adversos de LGD; relatos de casos, notícias e atualizações reportando dados acerca do pós-venda de LGD. Todas as literaturas encontradas estão no idioma inglês. Foram rejeitadas literaturas publicadas antes de 2009, revisões bibliográficas, meta-análises, estudos realizados em animais, exceto aqueles com resultados relevantes, artigos que não trataram do assunto específico desta revisão, *short communication*, simulações matemáticas e artigos em outras línguas.

Eficácia

Liraglutida em relação a outras drogas antidiabéticas

Assim como LGD, o exenatida apresenta efeito agonista do receptor de GLP1 e resistência à degradação pela DPP-4. Todavia, enquanto exenatida precisa ser administrada duas vezes ao dia, liraglutida tem uma meia vida em torno de 13 horas e é administrada apenas uma vez ao dia (15). A FDA, no ano de 2012, aprovou o uso da exenatida de longa duração, para ser aplicada 1 x por semana, porém a ANVISA ainda não aprovou o uso no Brasil. LGD quando comparada com exenatida em estudos randomizados mostrou-se mais eficiente na redução da hemoglobina glicada (HbA1C) e na glicemia de jejum (GJ). Ambas as drogas apresentaram redução do peso de forma similar, exceto em relação a exenatida de longa duração, que apresentou menor efeito na redução de peso. Em contrapartida, pacientes tratados com exenatida de curta duração tiveram mais episódios de hipoglicemia e náuseas (15), os quais não foram observados com o uso da exenatida de longa duração, que foi mais bem tolerada que LGD (16).

Este estudo realizado por *Buse, et al* (2010) (17) estendeu-se por mais 14 semanas confirmando os resultados anteriores, o que promoveu maior confiabilidade aos resultados obtidos. Em vários estudos de fase III a eficácia de liraglutida foi testada frente aos antidiabéticos mais antigos, além da tolerância e segurança que também foram avaliadas (12,18,19,20,21,22) (Tabela 1). *Zirman, et al* (2009) (12) avaliou LGD (1,2 ou 1,8 mg/dia) ou LGD placebo combinada a metformina (1g 2x ao

dia) e rosiglitazona (4mg 2x ao dia). Resultado deste estudo evidenciou que LGD combinada com metformina e tiazolidinadiona (TZD) é bem tolerada para terapia do diabetes tipo II, gerando significativa melhora no controle glicêmico.

Foram realizados dois ensaios comparando LGD com a sulfoniluréia glimepirida. *Garber, et al* (2009) (19) comparou monoterapia com LGD versus monoterapia com glimepirida. Participaram deste estudo 746 diabéticos tipo II, idosos, com HbA1c e GJ média de 8,2% e 171 mg/dL, respectivamente. Destes, 36% foram tratados inicialmente com dieta e exercícios, enquanto o restante dos voluntários foram tratados com uma das drogas como monoterapia: LGD (1,2mg/dia ou 1,8mg/dia) ou glimepirida (8mg/dia). LGD se mostrou mais eficiente do que a glimepirida na redução da HbA_{1c}, GJ, peso e da pressão sistólica (PS). No entanto, LGD mostrou-se mais propensa a causar eventos de hipoglicemia. *Garber e colegas* (20) continuaram estes estudos por mais 52 semanas e os resultados obtidos anteriormente se mantiveram, ou seja, o controle da glicemia e do peso corporal foram sustentados durante 2 anos de tratamento com LGD e, além disso, houve uma diminuição nos eventos de hipoglicemia.

Estudo realizado por *Marre, et al* (2010) (21) encontrou resultados similares. No entanto, o risco de LGD co-administrado com sulfoniluréias causar grave hipoglicemia foi reportado neste ensaio. Outro estudo (22) ainda avaliou a eficácia de LGD ou glimepirida (4mg) em pacientes asiáticos, mostrando que os efeitos farmacológicos de LGD foram semelhantes aos da glimepirida, porém com menos eventos de hipoglicemia, contrariando os resultados encontrados por *Marre, et al* (2010) (21). Tal fato pode ser explicado pelas diferenças étnicas dos participantes de cada estudo.

Bode, et al (2010) (23) apresentou os resultados obtidos pelos pacientes após o tratamento supracitado. Este artigo apresentou resultados tabulados acerca dos parâmetros bioquímicos e emocionais dos pacientes envolvidos no estudo realizado por *Garber, et al* (2009) (19). Pode-se concluir com este estudo que a melhora no controle da glicemia e diminuição do peso com liraglutida versus glimepirida, resultou na melhoria do bem estar psicológico e emocional, reduzindo a ansiedade e a preocupação pelo ganho de peso.

Pratley, et al (2011) (24) comparou a eficácia de LGD e da sitagliptina, um inibidor da enzima DPP-4, no controle da glicemia. Pacientes diabéticos tipo II, agrupados de forma randomizada, receberam LGD (1,2 mg/dia ou 1,8 mg/dia) ou sitagliptina (100 mg/dia) por 52 semanas. Neste estudo, LGD também se mostrou mais eficiente no controle glicêmico. A dose mais eficaz foi a de 1,8 mg por dia.

Em todos os estudos os voluntários iniciaram com a dosagem de 0,6 mg/dia até atingir a dose a ser testada. Em alguns estudos foram excluídos pacientes com histórico de pancreatite e/ou função hepática alterada (19, 24) (Tabela 1 na página seguinte).

Liraglutida combinada à insulina

Pacientes com DM tipo II obesos e com severa resistência a insulina frequentemente requerem doses extremamente altas de insulina (>100 unidades diariamente). Portanto, o tratamento com altas doses de insulina geralmente leva ao ganho de peso, que por sua vez agrava a resistência à insulina, levando então a novos aumentos na dose deste hormônio por conta da persistente hiperglicemia e a um ciclo vicioso de mau controle metabólico e consequente ganho de peso contínuo (24).

Desta forma, estudiosos lançaram mão dos efeitos farmacológicos dos agonistas dos receptores GLP-1, que segundo *Lovshin & Drucker*, (2009) (25) são candidatos ideais para tratar até mesmo pacientes insulinoresistentes por reduzir a secreção do glucagon, retardar assim o esvaziamento gástrico, a absorção de carboidratos, e em consequência, aumentar a saciedade.

Tabela 1. Estudos comparando a eficácia de liraglutida em relação a outros antidiabéticos e a segurança quando coadministrados: estudos randomizados, controlados de fase III em pacientes diabéticos, tipo II.

Estudo	N	Duração	Intervenção	Resultado
<i>Zinman, et al. (2009)</i>	533	26 semanas	Metformina + rosiglitazona + LGD (1,2 ou 1,8 mg)	Melhora no controle glicêmico e tolerância na coadministração
<i>Buse, et al. (2009)</i>	389	26 semanas	LGD 1,8mg ou exenatida 10µg	Maior redução na HBA _{1C} , GJ e PS com LGD
<i>Marre, et al. (2009)</i>	1041	26 semanas	LGD (0,6mg; 1,2mg ou 1,8mg) +rosiglitazona placebo. LGD placebo + rosiglitazona placebo. LGD placebo +rosiglitazona 4mg.	LGD melhora o controle glicêmico. Pode causar hipoglicemia quando combinado a sulfoniluréia
<i>Buse, et al. (2010)</i>	389	40 semanas	LGD 1,8mg ou exenatida 10µg	Troca de exenatida por LGD proporciona melhor controle glicêmico e adicional benefício cardiometabólico.
<i>Pratley, et al. (2011)</i>	665	52 semanas	LGD (1,2 ou 1,8mg) ou sitagliptina	LGD mais eficiente no controle glicêmico, além de redução de peso.
<i>Yang, et al. (2011)</i>	929	16 semanas	LGD (0,6 ou 1,2 ou 1,8mg) ou glimpirida (4mg)	LGD teve efeito similar a glimepirida, com menos eventos de hipoglicemia e redução de peso.
<i>Buse, et al. (2013)</i>	912	26 semanas	LGD (1,8mg) 1x ao dia ou exanetida 1x por semana (2mg)	LGD apresentou maior redução na HB _{A1C} e no peso corpóreo, já exanetida foi mais bem tolerada em relação aos efeitos adversos

Ensaio clínico, randomizado e controlado avaliou a eficácia de LGD (1,8 mg/ dia) versus insulina glargina, ambos os tratamentos em combinação com metformina e sulfoniluréia. Foram recrutados 51 diabéticos tipo II (18-80 anos) para participar deste estudo multicêntrico. A dose de glargina foi calculada de acordo com a necessidade de cada paciente. HbA1C, GJ, circunferência da cintura, perfil de oito pontos de glicemia e função das células β (relação pró- insulina \leftrightarrow peptídeo C) foram os parâmetros avaliados para certificar os benefícios de cada tratamento. Neste estudo, a insulina glargina se mostrou mais segura que a liraglutida em relação aos eventos de hipoglicemia, no entanto LGD se mostrou mais eficiente no controle da glicemia. Além disso, enquanto LGD resultou em perda de peso, glargina causou ganho de peso nos voluntários (26).

Lane, et al (2011) (27) pesquisou o uso combinado de LGD com a insulina humana regular concentrada U-500. Para esta pesquisa foram recrutados pacientes obesos, insulino-dependentes (8 homens e 7 mulheres) e que faziam uso de altas doses de insulina. A dose inicial de LGD para todos foi 0,6 mg por 1 semana, na segunda semana a dose foi aumentada para 1,2 mg. Nove pacientes requereram aumento da dose para 1,8 mg para otimizar o controle da glicemia. A combinação de insulina com LGD foi bem tolerada por estes voluntários, tendo em vista que não ocorreram episódios graves de hipoglicemia e, resultou ainda em uma melhora significativa do controle glicêmico, redução na dose de insulina (0 a 30%), e redução de peso. *Morrow, et al* (2011) (28) também avaliou a combinação de insulina com LGD. Neste caso foi avaliada a insulina detemir (0,5 U/kg) e LGD (1,8 mg). Esta combinação resultou em um efeito farmacodinâmico aditivo, ou seja, melhor controle glicêmico e nenhuma interação farmacocinética. Os dados foram obtidos após mensurar a concentração de LGD e insulina detemir no soro pelo método de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), apontando que LGD é bem tolerada por diabéticos tipo II insulino-dependentes.

Um audacioso estudo foi realizado por *Kielgast, et al* (2011) (29), que testou LGD por 4 semanas em diabéticos tipo I com ou sem funcionamento residual das células β . Os pacientes com função residual das células β apresentaram melhor resultado, embora todos os pacientes se beneficiaram com a redução da dose de insulina de longa e rápida duração. A glicemia diminuiu ou manteve-se inalterada em todos os voluntários. Alguns até mantiveram o tratamento apenas com LGD.

Supressão do apetite e perda de peso

O papel potencial de agonistas do receptor GLP-1 na supressão do apetite tem sido demonstrado em modelos animais (30,31). Ratos adultos machos foram separados em dois grupos. O grupo 1 (N=13) recebeu LGD 0, 50, 100, e 300 μ g/kg. O grupo 2 recebeu exenatida nas doses 0, 0,33, 1,5, e 3,0 μ g/kg. A dose influenciou na falta de apetite e supressão do peso, ou seja, quanto maior a dose, maior foi o tempo de falta de apetite. Ambos os tratamentos se mostraram eficazes no tratamento da obesidade (31), porém essa relação mostrou ser dose dependente. Outro estudo avaliou o papel da náusea na supressão do apetite e diminuição do peso em dois modelos estabelecidos em ratos que receberam doses variadas de exenatida e LGD. O resultado deste estudo apontou que a falta de apetite ocasionada pelos agonistas GLP-1 é geralmente acompanhada pela náusea. Isto pode estar ligado com o fato de os receptores de GLP-1 serem encontrados também no cérebro, na região do núcleo trato solitário, e estes receptores parecem ser responsáveis tanto pelos efeitos supressores do apetite quanto pelos efeitos nauseantes. No entanto, este estudo demonstrou que apenas a exenatida tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, fato que explica a maior eficácia da LGD em reduzir o apetite sem causar náuseas, indicando que os efeitos nauseantes de LGD podem ser periféricos (30).

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado com humanos (N=564), avaliou a eficácia de LGD no tratamento da obesidade em relação a outro fármaco já utilizado, o orlistate, em um período de 20 semanas. Concomitante ao tratamento farmacológico os indivíduos iniciaram a prática de exercícios físicos e dieta com 500 kcal a menos que a recomendada. Os indivíduos foram divididos aleatoriamente para receber os seguintes tratamentos: LGD (1,2mg/dia, 1,8mg/dia, 2,4mg/dia ou 3,0mg/dia n=90-95) ou placebo (n=98) ou orlistate 120 mg/ 3x por dia (n=95). A média de peso perdido com a dosagem entre 1,2mg - 3,0mg foi de 4,8kg, 5,5kg, 6,3kg e 7,2kg respectivamente. Comparado com 2,8kg perdidos com placebo e 4,8 Kg com orlistate. LGD ainda reduziu a pressão arterial em todas as dosagens e reduziu a prevalência de pré-diabetes com 1,8 mg a 3,0mg por dia (32). Este mesmo grupo de pesquisadores manteve a pesquisa supracitada por mais dois anos. O resultado deste estudo indica que LGD combinada com dieta e exercícios físicos pode manter a perda de peso ao longo de dois anos. O resultado obtido por LGD foi mais promissor que o obtido por orlistate. Além disso, causou melhorias importantes associadas a fatores de riscos metabólicos e cardiovasculares (32). Apesar de doses maiores que 1,8mg/dia terem sido mais eficientes, a segurança de LGD foi testada mais frequentemente nesta concentração (19). Portanto a prescrição de doses acima de 1,8mg/dia ainda não é indicada, sendo necessário pesquisas mais amplas para assegurar a eficácia, segurança e tolerância.

Apesar dos resultados promissores, indicando que LGD pode ser um fármaco no tratamento da obesidade, a ANVISA não aprovou o uso desta droga para esta finalidade. Em nota no site do órgão, a ANVISA afirma que não reconhece a indicação da LGD para qualquer utilização terapêutica diferente da aprovada e afirma que o uso do produto para qualquer outra finalidade que não seja como antidiabético caracteriza elevado risco sanitário para a saúde da população (34).

Segurança e tolerabilidade

Náusea e desordens gastrointestinais

A náusea é um efeito colateral frequentemente observado com o uso de LGD e deve ser informado aos novos usuários da medicação. Além da náusea foram relatadas outras desordens gastrointestinais tais como diarreia, dispepsia e constipação (12,21). A causa deste efeito parece estar relacionada à ação de retardo sobre a velocidade do esvaziamento gástrico e tende a ser menos intensa e frequente com o passar do tempo (12,20).

Ensaio clínico demonstraram que este efeito adverso é dose dependente (19,21,30). No entanto, outros ensaios não encontraram diferença significativa entre as dosagens 1,2mg/dia e 1,8mg/dia (23). Além disso, a náusea é dependente do tipo de medicação que está sendo administrada concomitantemente à LGD (12, 15, 17, 21).

Hipoglicemia

Baixa frequência de eventos de hipoglicemia moderada ou leve tem sido reportada em ensaios clínicos com LGD como monoterapia ou combinado a outros antidiabéticos (27,29). *Lane* e colegas reportaram a incidência de 9,0, 7,9, e 5,1% de hipoglicemia leve, nas dosagens de 1,2 e 1,8mg de LGD e placebo (26). Estudo comparando a eficácia de LGD em relação à sitagliptina apresentou o seguinte perfil de hipoglicemia experimentado pelos pacientes: 8,1%, 8,3% e 6,4% para LGD 1,2 e 1,8 mg e sitagliptina, respectivamente (17). LGD tem sido apontado por causar menos episódios de hipoglicemia que as sulfoniluréias (23), ainda que este efeito adverso seja dose-dependente (25). No entanto, em estudo realizado por *Garber, et al* (2009) (18), a hipoglicemia não foi dependente da dose (12% e 8% dos participantes tratados com LGD 1,2 e 1,8 mg, respectivamente, tiveram hipoglicemia). Estes experimentaram menor hipoglicemia quando comparado com 24% em

tratamento com glimepirida. LGD também se mostrou menos propensa a causar hipoglicemia severa (1,30 pacientes/ por ano) quando comparada à exenatida (2,60 pacientes/ por ano) (18). Além disso, estudos indicaram que o uso de LGD combinado à insulina é seguro devido ao baixo risco de episódios de hipoglicemia severa (27,28).

Kielgast, et al (2011) (29), concluiu em seu estudo que o uso de LGD combinado à insulina em pacientes diabéticos tipo I diminuiu o risco de hipoglicemia e que isto pode estar associado com a redução da dose de insulina diária.

Pancreatite

Preocupações relacionando LGD com pancreatite aguda têm sido levantadas (35,36). Agências reguladoras, tal como a Food and Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA) lançaram informativos sobre precauções quanto ao uso de LGD. A EMA emitiu uma notificação em abril de 2012 sobre casos de pancreatite relatados de dezembro de 2010 até 30 de junho de 2011. Durante este período, casos comprovados de pancreatite e pancreatite aguda (37, 38) foram identificados a partir de relatos espontâneos. FDA em informativo sobre prescrição médica descreve que, em ensaios clínicos, pacientes tratados com LGD foram mais propensos à pancreatite que os tratados com outros fármacos ou placebo.

Foram publicados dois relatos de caso acerca de pancreatite adquirida por pacientes que fizeram uso de LGD. No relato publicado por *Lee, et al* (2011) (37), mulher com 52 anos foi internada relatando dor epigástrica. 23 dias antes dos sintomas, foi substituído o uso de exenatida por LGD 1,8mg. A paciente teve história de pancreatite há cerca de 11 anos e sintoma semelhante foi experimentado por ela enquanto fazia uso de exenatida. Teste laboratorial mediu a concentração de lipase e amilase no soro: 478 und/L de lipase (referência 8-78). Após 4 dias da suspensão do uso de LGD este nível decaiu para 131und/L.

Em outro relato, publicado por *Knezevich, et al* (2012) (38), paciente diabético, afro-americano, 52 anos, fez uso de LGD 1,2 mg/dia durante 2 (dois) meses. Foi internado com a concentração de amilase no soro extremamente elevada (3.963 unid/L) assim como a concentração de lipase (15.000 unid/L). Após a suspensão do LGD, os níveis destas duas enzimas voltaram ao normal. Vale ressaltar que este paciente tinha histórico de pancreatite. Resultados obtidos em ambos os relatos de caso indicam que o uso de LGD deve ser evitado em pacientes com histórico de pancreatite.

Nakata, et al (2012) (39) apresentou outros dois relatos nos quais pacientes em estágio final de doença renal apresentaram distúrbios pancreáticos. No entanto, diferente dos casos supracitados, estes pacientes não tinham histórico de pancreatite. Porém, a doença renal é um fator limitante no tratamento com LGD. Em ambos os casos os níveis de amilase e lipase decaíram após a suspensão do uso de LGD.

Em um estudo realizado recentemente com três espécies de animais: ratos, camundongos e macacos, *Nyborg, et al* (2012) (40), testou várias doses de LGD. Ao término do ensaio os pesquisadores não identificaram casos de pancreatite macroscópica ou microscopicamente visíveis, em 400 ratos. Também não foram encontrados casos de pancreatite ou proliferação pré-neoplásica. Nos macacos, LGD foi dosado por 87 semanas e sua concentração no plasma foi 60 vezes maior do que a dose terapêutica às quais seres humanos são submetidos.

Carcinoma medular de tireóide

Têm sido evidenciados que agonistas do receptor GLP-1 são potenciais ativadores da liberação da calcitonina (um marcador de carcinoma medular da tireoide em seres humanos) em células C da tireoide de roedores (41). Na tireoide humana a expressão dos receptores GLP-1 é exclusivamente nas células C, com densidade de 22 e 45 vezes maior que em camundon-

gos e ratos, respectivamente (40). Estudos têm observado que a exposição dos receptores GLP-1 por um longo período de tempo aos fármacos agonistas, como a LGD, é responsável por causar hiperplasia das células C em camundongos (41). No entanto, o câncer nas células C de humanos é, na maioria das vezes, ocasionado por ativação da mutação causada durante a transferência (RET) no proto-oncogene. Por isso, a exposição dessas células à LGD sem afetar o proto-oncogene pode dificilmente gerar um câncer (41). Estudo realizado por *Madsen, et al* (2012) (42) avaliou a capacidade de agonistas do GLP-1 causarem mutação e hiperplasia das células C da tireóide em camundongos. Para isso foram administrados 0.03, 0.3 ou 3.0 mg/kg de LGD em ratos machos e fêmeas. Em ambos os sexos verificou-se um aumento na incidência de hiperplasia das células C da tireóide nas dosagens 0.3 e 3.0 mg/kg. Este aumento foi estatisticamente significativo nas fêmeas que receberam 3.0 mg/kg e em machos e fêmeas que receberam 0.3 e 3.0 mg/kg de LGD. Diferentemente LGD não foi capaz de causar mutação no proto-oncogene de camundongos.

Estudo realizado por *Hegedüs, et al* (2011) (43) avaliou a concentração de calcitonina em mais de 5000 pacientes que participaram em 6 ensaios clínicos de fase III do programa LEAD, no início e em intervalos de 12 semanas. Os estudos tiveram duração de 26 a 52 semanas. Em todos os estudos os pacientes foram tratados de forma randomizada com LGD ou outro GLP-1 agonista. As doses variaram de 0,6 a 3,0 mg, comparando com outro ativo e/ou placebo. Com base nos dados encontrados, não há evidências de que agonistas GLP-1 estimulam a liberação de calcitonina pelas células C de humanos. Entretanto, estudos de longo período precisam ser realizados para dar suporte a este achado.

O laboratório fabricante contraindica o uso de LGD, em seu Plano de Minimização de Risco (PMR), em pacientes com histórico pessoal ou familiar de câncer na tireóide. Pacientes com nódulos tireoidianos observados em exame físico ou em exame de imagem devem ser encaminhados para um endocrinologista para exame mais aprofundado. Além disso, estudiosos indicam que seja feita a monitorização sérica de calcitonina em pacientes com histórico de câncer medular (44).

Resposta Imunogênica

As proteínas e peptídeos são usados no tratamento de muitas doenças, porém estas moléculas apresentam um potencial de gerar respostas imunogênicas que podem afetar negativamente os resultados clínicos, aumentando o risco de eventos adversos, redução da eficácia ou ambos (45). *Buse et al* (2011) (46) avaliaram a formação de anticorpos contra LGD e exenatida nos pacientes participantes de 6 ensaios clínicos de fase III do programa LEAD. Para obtenção destes dados foram coletadas amostras de sangue que foram submetidas a reação cruzada de anticorpos. O resultado deste estudo mostrou que LGD tem menor potencial imunogênico que exenatida, tendo em vista que menos de 10% dos pacientes tratados com LGD desenvolveram anticorpos anti-LGD. Além disso, segundo *Buse et al* (2011) (46), os níveis de anticorpos encontrados foram baixos a ponto de não impactar a eficácia terapêutica e segurança da LGD.

Relato de caso recentemente publicado apresentou um paciente com diagnóstico de dermatose vesiculopustular. Homem, 59 anos, diabético tipo II que fazia uso dos antidiabéticos metformina e LGD. O tratamento com LGD tinha sido iniciado há seis semanas antes do episódio. Exames laboratoriais: função renal, hemograma e contagem de leucócitos se apresentaram normais, exceto a contagem de plaquetas. Amilase, bilirrubina, alanina transaminase e aspartato transaminase se apresentaram alteradas também. O tratamento com LGD e metformina foi suspenso. Após alguns dias o uso de metformina foi reiniciado. Após duas semanas da suspensão do uso de LGD as erupções cutâneas desapareceram. Este caso reportado pode ser raro e

provavelmente relacionado com a imunogenicidade, no entanto não foi realizado exame referente à presença de anticorpos anti-LGD para comprovar esta tese (47).

Função Renal

Receptores do GLP-1 também são encontrados nos rins, onde têm o papel de regular a homeostasia do sódio e da água. A administração intravenosa dose-dependente de GLP-1 endógeno resultou em um profundo aumento da diurese e baixa ingestão de água em ratos. Efeito similar ocorreu com a administração de uma única dose de LGD (200µg/kg) em ratos normais e obesos (48).

Em humanos saudáveis a infusão de agonista do GLP-1 causa diminuição na reabsorção de sódio pelos rins e este decréscimo é associado a um correspondente aumento do pH urinário (49). Já voluntários obesos tratados com GLP-1 apresentaram notório aumento na liberação urinária de sódio e redução na secreção de H⁺, bem como uma diminuição de 6% na taxa de filtração glomerular quando comparados àqueles que receberam apenas placebo. Estes dados indicam que GLP-1 pode atuar no canal de troca de Na⁺/H⁺ localizado no túbulo renal proximal, com o potencial de aumentar a excreção de sódio e, por conseguinte, reduzir o volume, expansão e hiperfiltração glomerular (50).

Muitos pacientes com diabetes tipo II têm a disfunção renal como uma complicação tardia do DM (51). Estudo de coorte com 30 pacientes, 24 com função renal comprometida e 6 com função renal normal, avaliou o efeito desta patologia na farmacocinética de LGD. Os participantes receberam 0,75 mg de LGD uma vez ao dia. Para determinar as concentrações plasmáticas de LGD, amostras de sangue foram colhidas no período de 30 min antes e 72 h depois da administração. Clearance de creatinina, exames hematológicos e avaliação dos efeitos adversos foram realizados a fim de avaliar a segurança do uso de LGD. Este estudo indica que a liraglutida pode ser segura para pacientes com disfunção renal. Além disso, não foi encontrado indício de que a disfunção renal aumenta a exposição do organismo à LGD (51). No estudo realizado por mais de 2 anos por Garber, et al (2011) (20), LGD (5%) se mostrou menos propensa a causar desordens urinárias ou renais que glimepirida (6%).

Mesmo com estes resultados não alarmantes quanto ao uso de LGD por pacientes com disfunção renal, o laboratório fabricante de LGD, como forma de precaução, decidiu incluir, em junho de 2011, no Plano de Minimização de Risco (PMR), a alteração da função renal como um potencial efeito adverso do uso da medicação (44).

Em informativo lançado pela EMA em 2012 foram apresentados resultados de 2010 sobre os efeitos adversos relacionados com o uso de liraglutida. A desidratação foi um dos efeitos comentados, sendo consequência de outros efeitos experimentados com o uso de LGD, tais como vômitos, diarreia e alteração na função renal (36).

Além disso, em abril de 2012, FDA afirma que tem sido relatado, neste período de pós-venda, insuficiência renal aguda e agravamento da insuficiência renal crônica em pacientes tratados com LGD (52).

CONCLUSÃO

Em suma, LGD é um fármaco bem tolerado, com efeitos adversos variando de baixos a moderados (náuseas, cefaléia, diarreia e outros dependente das reações idiossincráticas).

De acordo com os resultados de ensaios clínicos, LGD tem sido eficaz no tratamento do diabetes tipo II, mostrando-se eficiente como monoterapia ou combinado a outros antidiabéticos na redução da HbA1C, GJ, glicemia pós prandial, bem como na redução de peso e da pressão arterial sistólica. Estudos comparativos indicam ainda que LGD tem sido mais eficaz que outras classes de antidiabéticos (sulfonilurêias, glitazonas,

sitagliptina e exenatida). Apesar de seus vários benefícios, LGD deve ser evitado por pacientes com histórico pessoal de pancreatite, câncer, nefropatias e histórico pessoal ou familiar de câncer na tireóide ou câncer no pâncreas.

É de suma importância que os profissionais de saúde se atentem a quaisquer sinais e sintomas apresentados por pacientes tratados com LGD e que reportem estas reações adversas a fim de contribuir com o estudo de fase IV da LGD.

Referências

1. Ministério Da Saúde Do Brasil. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=35591. Acesso em 29 de abril de 2013.
2. Victoza approval package. FDA/Centre for Drug Evaluation and Research. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022341s000TOC.cfm; 2010. Acesso em 06 de outubro de 2012.
3. Agência De Vigilância Sanitária (ANVISA). Esclarece questões sobre indicação e segurança do medicamento Victoza (Liraglutida). Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/busca/Farmacovigilancia/Alertas_por_Regiao_Geografica/INFORMES/ Informes de 2011/Informe SNVS Anvisa Nuvig GFARM n 07 de 06 de setembro de 2011. Acesso em 06 de outubro de 2012.
4. Alves, C.; Batel-marques, F.; Macedo, A. F. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: Acute pancreatitis and cancer. *Diab Res Clin Pract* 2012; 5586: 1-14.
5. Russell-jones, D.; Vaag, A.; Schmitz, O.; Sethi, B. K.; Lalic, N.; Antic, S.; Zdravkovic, M.; Ravn, G. M.; Simó, R. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52:2046–2055.
6. Jeong, K.; Yoo, B. K. The efficacy and safety of liraglutide. *Int J Clin Pharm* 2011; 33:740–749.
7. Forti, A. C. Estratégias terapêuticas baseadas na via do GLP-1. *Johns Hopkins Adv Stud in Med* 2006; 6(7B): 618-626.
8. Damholt, B.; Golor, G.; Wierich, W.; Pedersen, P.; Ekblom, M.; Zdravkovic, M. An Open-Label, Parallel Group Study Investigating the Effects of Age and Gender on the Pharmacokinetics of the Once-Daily Glucagon-Like Peptide-1 Analogue Liraglutide. *Jour of Clin Pharmacol* 2006; 46: 635-641.
9. Holst, J. J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol. Rev* 2007; 87: 1409–39.
10. Wu, L.; Olverling, A.; Frasson, L.; Ortsäter, H.; Kappe, C.; Gao, X.; Sjöholm, A. Early intervention with liraglutide improves glucose tolerance without affecting islet microcirculation in young Goto-Kakizaki rats. *Regulatory Peptides* 2012; 177: 92–96.
11. Bode, B. W.; Brett, J.; Falahati, A.; Pratley, R. E. Comparison of the Efficacy and Tolerability Profile of Liraglutide, a Once-Daily Human GLP-1 Analog, in Patients With Type 2 Diabetes >65 and <65 Years of Age: A Pooled Analysis from Phase III Studies. *The Amer Journ of Ger Pharmacol* 2011; 9(6): 423 – 433.
12. Zinman, B.; Gerich, J.; Buse, J. B.; Lewin, A.; Schwartz, S.; Raskin, P.; Hale, P. M.; Zdravkovic, M.; Blonde, L. Efficacy and Safety of the Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog Liraglutide in Combination With Metformin and Thiazolidinedione in Patients With Type 2 Diabetes (LEAD-4 MetTZD). *Diabetes Care* 2009; 32:1224–1230.
13. Kielgast, U.; Rarup, T.; Juul holst, J.; Madsbad, S. Four Weeks of Treatment with Liraglutide Reduces Insulin Dose Without Loss of Glycemic Control in Type 1 Diabetic Patients With and Without Residual b-Cell Function. *Diabetes Care* 2011; 34:1463–1468.
14. Lane, W.; Weinrib, S.; Rappaport, J. The Effect of Liraglutide Added to U-500 Insulin in Patients with Type 2 Diabetes and High Insulin Requirements. *Diab Technol & Therap* 2011; 13(5): 1463-1468.
15. Buse, J. B.; Sesti, G.; Schmidt, W. E.; Montanya, E.; Chang, C.; Xu, Y.; Blonde, L.; Rosenstock, J. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374(9683): 39 – 47.
16. Buse, J. B.; Nauck, M.; Forst, T.; Sheu, W. H-H.; Shenouda S. K.; Heilmann, S. R.; Hoogwerf, B. J.; Gao, A.; Boardman, M. K.;

- Fineman, M.; Porter, L.; Schernthaner, G. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. **Lancet** 2013; 381: 117–24.
17. Buse, J. B.; Sesti, G.; Schmidt, W. E.; Montanya, E.; Chang, C.; Xu, Y.; Blonde, L.; Rosenstock, J. Switching to Once-Daily Liraglutide From Twice-Daily Exenatide Further Improves Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Using Oral Agents. **Diabetes Care** 2010; 33: 1300–1303.
 18. Pratley, R.; Nauck, M.; Bailey, T.; Montanya, E.; Cuddihy, R.; Filetti, S.; Garber, A.; Thomsen, A. B.; Hartvig, H.; Davies, M. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. **Int J Clin Pract** 2011; 65(4): 397–407.
 19. Garber, A.; Henry, R.; Ratner, R.; Garcia-Hernandez, P. A.; Rodriguez-Pattzi, H.; Olvera-Alvarez, I.; Hale, P. M.; Zdravkovic, M.; Bode, B. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. **Lancet** 2009; 373: 473–81.
 20. Garber, A.; Henry, R. R.; Ratner, R.; Hale, P.; Chang, C. T.; Bode, B. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, provides sustained improvements in glycaemic control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. **Diab Obes and Metabol** 2011; 13: 348–356.
 21. Marre, M.; Shaw, J.; Brändle, M.; Bebakar, W. M. W.; Kamaruddin, N. A.; Strand, J.; Zdravkovic, M.; Thi, T. D. L.; Colagiuri, S. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). **Diabet Med** 2009; 26: 268–278.
 22. Yang, W.; Chen, L.; Ji, Q.; Liu, X.; Ma, J.; Tandon, N.; Bhattacharyya, A.; Kumar, A.; Kim, K. W.; Yoon, K. H.; Bech, O. M.; Zychma, M. Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind, active control trial. **Diabet Obes and Metabol** 2011; 13: 81–88.
 23. Bode, B. W.; Testa, M. A.; Magwire, M.; Hale, P. M.; Hammer, M.; Blonde, L.; Garber, A. Patient-reported outcomes following treatment with the human GLP-1 analogue liraglutide or glimepiride in monotherapy: results from a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. **Diabet, Obes and Metabol** 2010; 12: 604–612.
 24. Pratley, R.; Nauck, M.; Bailey, T.; Montanya, E.; Cuddihy, R.; Filetti, S.; Garber, A.; Thomsen, A. B.; Hartvig, H.; Davies, M. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. **Int J Clin Pract** 2011; 65(4): 397–407.
 25. Lovshin, J. A.; Drucker, D. J. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. **Nat Rev Endocrinol** 2009; 5: 262–269.
 26. Russell-Jones, D.; Vaag, A.; Schmitz, O.; Sethi, B. K.; Lalic, N.; Antic, S.; Zdravkovic, M.; Ravn, G. M.; Simó, R. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. **Diabetologia** 2009; 52: 2046–2055.
 27. Lane, W.; Weinrib, S.; Rappaport, J. The Effect of Liraglutide Added to U-500 Insulin in Patients with Type 2 Diabetes and High Insulin Requirements. **Diab technol & therap** 2011; 13(5): 592–595.
 28. Morrow, L.; Hompesch, M.; Guthrie, H.; Chang, D.; Chatterjee, D. J. Co-administration of liraglutide with insulin detemir demonstrates additive pharmacodynamic effects with no pharmacokinetic interaction. **Diab Obes & Metab** 2011; 13: 75–80.
 29. Kielgast, U.; Rarup, T.; Juul Holst, J.; Madsbad, S. Four Weeks of Treatment With Liraglutide Reduces Insulin Dose Without Loss of Glycemic Control in Type 1 Diabetic Patients With and Without Residual β -Cell Function. **Diabetes Care** 2011; 34: 1463–1468.
 30. Kanoski, A. S. E.; Rupprecht, L. E.; Fortin, A. S. M.; De Jonghe, B.; Hayes, M. R. The role of nausea in food intake and body weight suppression by peripheral GLP-1 receptor agonists, exendin-4 and liraglutide. **Neuropharmacol** 2012; 62: 1916–1927.
 31. Hayes, M. R.; Kanoski, S. E.; Alhadeff, A. L.; Grill, H. J. Comparative Effects of the Long-Acting GLP-1 Receptor Ligands, Liraglutide and Exendin-4, on Food Intake and Body Weight Suppression in Rats. **Obesity** 2011; 19: 1342–1349.
 32. Astrup, A.; Rössner, S.; Gaal, L. V.; Rissanen, A.; Niskanen, L.; Hakim, M. A.; Madsen, J.; Rasmussen, M. F.; Lean, M. E. J. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Lancet** 2009; 374: 1606–16.
 33. Astrup, A.; Carraro, R.; Finer, N.; Harper, A.; Kunesova, M.; Lean, M. E. J.; Niskanen, L.; Rasmussen, M. F.; Rissanen, A.; Rössner, S.; Savolainen, M. J.; Van Gaal, L. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. **Intern Journ of Obes.** 2012; 36: 843–854.
 34. Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacovigilância: pós-comercialização da Liraglutida. Disponível em: <http://www.informe.snvs-anvisa-nuvig-gfarm.nº.07.de.06.de.setembro.de.2011.mht>. Acesso em 08 de outubro de 2012.
 35. Food and Drug Administration (FDA). Important drug warning concerning victoza. U. S., 2011. Disponível em: <http://www.fda.gov/.../Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM202063v>. Acesso em 10 de outubro de 2012.
 36. European Medicines Agency (EMA). Victoza: Procedural steps taken and scientific information after the authorization. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/.../victoza/H-10>. Acesso em 10 de outubro de 2012.
 37. Lee, P. H.; Stokton, M. D.; Franks, A. S. Acute pancreatitis associated with liraglutide. **Ann Pharmacother** 2011; 45(4): e22.
 38. Knezevich, E.; Crnic, T.; Kershaw, S.; Drincic, A. Liraglutide-associated acute pancreatitis. **Am J Health-Syst Pharm** 2012; 69(1): 386–389.
 39. Nakata, H.; Sugitani, S.; Yamaji, S.; Otsu, S.; Higashi, Y.; Ohtomo, Y.; Inoue, G. Pancreatitis with Pancreatic Tail Swelling Associated with Incretin-based Therapies Detected Radiologically in Two Cases of Diabetic Patients with End-Stage Renal Disease. **Intern Med** 2012; 51: 3045–3049.
 40. Nyborg, N. C. B.; Mølck, A.; Madsen, L. W.; Knudsen, L. B. The Human GLP-1 Analog Liraglutide and the Pancreas: Evidence for the Absence of Structural Pancreatic Changes in Three Species. **Diabetes** 2012; 61: 1243–1249.
 41. Bjerre Knudsen, L.; Madsen, L. W.; Andersen, S.; Almholt, K.; Boer, A. S.; Drucker, D. J.; Gotfredsen, C.; Egerod, F. L.; Hegelund, A. C.; Jacobsen, H.; Jacobsen, S. D.; Moses, A. C.; Mølck, A. M.; Nielsen, H. S.; Nowak, J.; Solberg, H.; Thi, T. D.; Zdravkovic, M.; Moerch, U. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. **Endocrinology** 2010; 151: 1473–1486.
 42. Madsen, L. W.; Knauf, J. A.; Gotfredsen, C.; Pilling, A.; Sjögren, I.; Andersen, S.; Andersen, L.; Boer, A. S.; Manova, K.; Barlas, A.; Vundavalli, S.; Nyborg, N. C. B.; Knudsen, L. B.; Moelck, A. M.; Fagin, J. A. GLP-1 Receptor Agonists and the Thyroid: C-Cell Effects in Mice Are Mediated via the GLP-1 Receptor and not Associated with RET Activation. **Endocrinology** 2012; 153: 1538–1547.
 43. Hegedüs, L.; Moses, A. C.; Zdravkovic, M.; Thi, T. L.; Daniels, G. H. GLP-1 and Calcitonin Concentration in Humans: Lack of Evidence of Calcitonin Release from Sequential Screening in over 5000 Subjects with Type 2 Diabetes or Nondiabetic Obese Subjects Treated with the Human GLP-1 Analog, Liraglutide. **J Clin Endocrinol Metab** 2011; 96: 853–860.
 44. Food and Drug Administration (FDA). Risk evaluation and mitigation strategy (REMS). U. S. 2011. Disponível em: <http://www.fda.gov/.../Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM202063.pdf>. Acesso em 12 de outubro de 2012.
 45. Jahn, E. M.; Schneider, C. K.; How to systematically evaluate immunogenicity of therapeutic proteins—regulatory considerations. **Nat Biotechnol** 2009; 25: 280–286.
 46. Buse, J. B.; Garber, A.; Rosenstock, J.; Schmidt, W. E.; Brett, J. H.; Videbæk, N.; Holst, J.; Nauck, M. Liraglutide Treatment Is Associated with a Low Frequency and Magnitude of Antibody Formation with No Apparent Impact on Glycemic Response or Increased Frequency of Adverse Events: Results from the

- Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) Trials. **J Clin Endocrinol Metab** 2011; 96 (6):1695–1702.
47. Besemer, F.; Verschoor, A. J.; Diamant, M.; Hoogma, R. P. L. M. Vesiculopustular dermatosis: An uncommon side-effect of liraglutide. **Journ of Diab and Its Complic** 2012; 26: 458–459.
48. Larsen, P.J.; Fledelius, C.; Knudsen, L. B.; Tang-Christensen, M. Systemic administration of the long-acting GLP-1 derivative NN2211 induces lasting and reversible weight loss in both normal and obese rats. **Diabetes**. 50: 2530–2539, 2001
49. Vilsbøll, T. & Garber, A. J. Non-glycaemic effects mediated via GLP-1 receptor agonists and the potential for exploiting these for therapeutic benefit: focus on liraglutida. **Diab, Obes and Metabol** 2012; 14 (Suppl. 2): 41–4.
50. Gutzwiller, J. P.; Tschopp, S.; Bock, A.; Et Al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. **J Clin Endocrinol Metab** 2004; 89: 3055–3061
51. Jacobsen, L. V.; Hindsberger, C.; Robson, R.; Zdravkovic, M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutida. **Br J Clin Pharmacol** 2009; 68(6): 898–905.
52. Food and Drug Administration (FDA). Victoza (liraglutide [rDNA]) injection: warnings and precaution. U. S. 2012. Disponível em: [http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/Safety Information/ucm302536.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/Safety%20Information/ucm302536.htm). Acesso em 12 de outubro de 2012.

Recebido em: 04-02-2013

Revisado em: 18-02-2013

Aceito em: 28-02-2013

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Wanessa Costa da Silva Faria

Departamento de Pesquisa em Ciência e Tecnologia de

Alimentos. Instituto Federal de Mato Grosso, Campus Bela Vista.

Avenida Juliano Costa Marques, s/n, Bela Vista, CEP 78050-560

Cuiabá - Mato Grosso, Brasil.

CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

EXERCÍCIO FÍSICO, DISFUNÇÕES METABÓLICAS E AS CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS

PHYSICAL EXERCISE, METABOLIC DYSFUNCTIONS AND PANCREATIC BETA CELLS

DOUGLAS LOPES DE ALMEIDA*
LAIZE PERON TÓFOLO*
GABRIEL SERGIO FABRICIO*
JÚLIO CEZAR DE OLIVEIRA*
PAULO CEZAR DE FREITAS MATHIAS*

Palavras chaves: Exercício físico, Células beta pancreáticas, Programação metabólica, Diabetes, Obesidade.
Key Word: Physical exercise, Pancreatic beta cells, Metabolic programming, Diabetes, Obesity.

Resumo

A obesidade contribui para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), no qual a homeostase glicêmica está prejudicada pela resistência periférica, além da deficiência na secreção de insulina nas células beta das ilhotas pancreáticas. O exercício físico (EF) é um método não farmacológico, que praticado regularmente, pode tratar e mesmo prevenir a obesidade. O EF provoca adaptações no organismo, como o aumento da mobilização de reservas de lipídeos e da captação de glicose pelos tecidos periféricos e melhora na função das células beta pancreáticas. Fatores como a frequência, duração e intensidade são apontados como potenciais determinantes para obtenção dos benefícios do EF. Injúrias nutricionais, ocorridas em fases críticas do desenvolvimento, como a vida perinatal, podem programar o organismo para o desenvolvimento de disfunções metabólicas na vida adulta, incluindo aquelas das células beta. O EF também é reportado como um possível fator para bloqueio ou atenuação desta programação metabólica. Nesta revisão discute-se a relação entre EF e função das células beta-pancreáticas. **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1531-1534.**

Abstract

Obesity increases the risk to developing diabetes mellitus type 2, which ill people present alterations in glycemic control, such as peripheral insulin resistance and poor insulin secretion from pancreatic beta-cells. Physical exercise (PE), especially aerobic ones, can be a non-pharmacological method to treat or even prevent the obesity onset. PE causes physiological adaptations as increasing of lipid mobilization and augmentation of glucose uptake by peripheral tissues, and beta-cell function improvement. Frequency, latency and intensity are indicated as potential determinants to the PE effects on metabolism. Nutritional insults during critical phases of development, as perinatal life, can program metabolic dysfunctions later in life, including those related to beta-cell. PE is also reported as a possible mean to attenuation or even blocks this metabolic programming. The current review discusses the relationship between pancreatic beta-cell functions and PE. **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1531-1534.**

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de doenças metabólicas relacionadas à obesidade, como o *diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2) cresce no mundo todo, incluindo países em desenvolvimento como o Brasil, e tem sido associado ao aumento de mortes por doenças cardiovasculares (1). Injúrias durante o desenvolvimento do indivíduo podem contribuir para o surgimento e prevalência de doenças metabólicas na vida adulta (2). A resistência periférica

à insulina e o déficit na sua produção e secreção pelas células beta-pancreáticas contribuem para este quadro. O exercício físico melhora o metabolismo em geral, contribuindo também para a recuperação da função pancreática. Deste modo, esta revisão pretende discutir a relação entre DM2, células beta-pancreáticas e exercício físico.

EXERCÍCIO FÍSICO, METABOLISMO E CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS

A obesidade é um dos fatores de risco para o desenvolvimento da DM2. Embora se tenha obtido avanços recentes, os mecanismos de tal associação não estão ainda totalmente compreendidos. Um fator chave na homeostase glicêmica é a insulina, a qual é responsável pela maior captação de glicose em tecidos periféricos, principalmente no tecido adiposo branco e muscular. Indivíduos obesos apresentam intolerância à glicose, o que dificulta a nutrição celular periférica principalmente nos tecidos responsivos à insulina (3). A hiperglicemia pode afetar tanto a produção como a secreção de insulina nas células beta das ilhotas pancreáticas, um fenômeno conhecido como glicotoxicidade (4).

O exercício físico (EF) é uma alternativa para combater a obesidade (5). Programas de exercício físico, principalmente os aeróbicos facilitam a captação de glicose pelos tecidos periféricos, bem como regularizam o processo de produção e secreção de insulina (6). Esta melhora metabólica esta associada à estimulação do sistema nervoso simpático, o qual ativa, por sua vez, a mobilização dos ácidos graxos levando a diminuição de estoques de gordura e desta forma evita os riscos de doenças associadas à obesidade e diabetes, como as doenças cardiovasculares (7).

O EF é caracterizado pela realização sistemática de repetições de movimentos orientados com a finalidade de aumentar o gasto energético e provocar adaptações fisiológicas no organismo, inclusive no período de repouso (8).

O EF provoca efeitos fisiológicos classificados em agudos imediatos, agudos tardios e crônicos. Os efeitos agudos imediatos acontecem durante a execução do exercício: elevação da frequência cardíaca, aumento da ventilação pulmonar e sudorese. Já os agudos tardios, dizem respeito à resposta metabólica ao longo das primeiras vinte e quatro horas (podem se prolongar por varias horas após o exercício): a expansão do volume plasmático, a melhora da função endotelial e a potencialização da ação e o aumento da sensibilidade à insulina no músculo esquelético. Por fim, os efeitos crônicos são adaptações que resultam de uma exposição frequente e regular à atividade física: bradicardia em repouso, hipertrofia muscular, hipertrofia ventricular fisiológica e aumento do consumo máximo de oxigênio (VO₂Máx); estes efeitos crônicos representam as

*Laboratório de Biologia Celular da Secreção, Departamento de Biologia Celular e Genética, Universidade Estadual de Maringá
E- mail: dougalmeida84@gmail.com

características morfofuncionais que diferenciam um indivíduo treinado de um indivíduo sedentário (9, 10, 11).

O EF pode também ser classificado de acordo com a utilização de oxigênio para consumo de reservas energéticas em: anaeróbio (sem a utilização de oxigênio) e aeróbio (com utilização de oxigênio). Um aumento na concentração de lactato na circulação e perda de linearidade na razão CO_2 produzido/ O_2 consumido e hiperventilação abrupta pulmonar indicam o início do metabolismo anaeróbio durante a atividade física (12). No exercício aeróbio há o predomínio da fosforilação oxidativa com o uso de oxigênio para síntese da adenosina trifosfato (ATP), nestas condições utilizam-se principalmente ácidos graxos como substratos energéticos (13), o que ocorre principalmente em exercícios físicos de longa duração, como corridas e caminhadas.

Em EF anaeróbios há o predomínio de utilização de fibras musculares de contração rápida, também chamadas de fibras do tipo II, de coloração pálida ou branca; de metabolismo glicolítico. Enquanto isso, EF aeróbicos demandam uma maior capacidade oxidativa e nestes há o predomínio do uso de fibras musculares de contração lenta, de coloração vermelha (devido a grande quantidade de mioglobinas), conhecidas também como fibras do tipo I; com maior vascularização e presença de mitocôndrias comparadas as do tipo II (14, 15).

As fibras do tipo I utilizadas no exercício aeróbico possuem também maior quantidade de proteínas GLUT4, que fazem o transporte de glicose para dentro da célula muscular. Duas semanas de EF aeróbico, de baixa intensidade e longa duração, que recrutam fibras do tipo I, foram suficientes para aumentar o nível de GLUT4 neste tipo de fibra muscular (16); demonstrando o potencial deste tipo de exercício para atenuação da resistência periférica à insulina.

A melhora da função das células beta pancreáticas também é um dos efeitos do EF (17, 18). Pessoas com estilo de vida fisicamente ativo são menos propensas a desenvolverem DM2, além de melhorar a qualidade de vida daqueles pacientes já diagnosticados com esta doença. Potenciais fatores em um programa de EF para sua ação profilática são: frequência (quantas vezes o indivíduo se exercita), duração (quanto tempo é gasto por sessão de exercício), intensidade (quantidade de esforço requerida durante o exercício) e tipo de exercício (aeróbico, de resistência ou combinado), além de fatores individuais, como a idade e adesão ou desistência ao programa de exercício proposto (19).

King et al (1990) sugerem adaptações nas células beta de homens adultos que praticavam EF de modo regular em uma intensidade entre 65 e 85% do consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{máx}}$), tais adaptações melhoraram a resposta secretória da insulina estimulada por glicose, arginina ou por uma refeição rica em gorduras (20).

Slentz et al (2009) demonstraram que indivíduos com sobrepeso ou obesos, portadores de dislipidemia moderada, após 8 meses de sedentarismo apresentaram um aumento significativo na glicemia de jejum indicando uma progressão para o DM2; enquanto indivíduos também portadores de dislipidemia moderada, que durante este mesmo período praticaram exercício regular em faixas de intensidade moderada (40-55% $\text{VO}_{2\text{máx}}$) ou vigorosa (65-80% $\text{VO}_{2\text{máx}}$) apresentaram melhora na função da célula beta por mecanismos diferentes. O exercício em intensidade vigorosa foi associado a uma melhora na sensibilidade tecidual periférica a insulina e a diminuição da secreção de insulina, já o exercício moderado levou também a uma melhora na sensibilidade a insulina, porém com pequena redução na secreção de insulina (21).

Ratos adolescentes submetidos a um protocolo de EF durante 8 semanas com sessões de 3 a 5 vezes semanais, tiveram redução na secreção de insulina estimulada por glicose (tanto em altas concentrações de glicose de 16.6mM como em níveis considerados basais pelos autores de 2.8mM), compa-

rados aos animais sedentários. Esta observação sugere uma adaptação da célula beta, provavelmente, por ativação da via AMPK (via poupadora de energia). Nenhum benefício para a função da célula beta pancreática foi observado em animais que treinaram apenas 1 vez por semana, apontando para uma relação entre a frequência do EF e secreção de insulina (22).

Um programa de EF de 9 semanas, aplicado a ratos normais melhorou a capacidade da ilhota pancreática de secretar insulina em resposta a uma alta concentração de glicose, tal melhora não foi observada em ratos treinados por 6 semanas; o que aponta para o tempo de adesão ao programa de exercício como um dos fatores relacionados a melhora da função pancreática (23).

A despolarização da membrana das células beta das ilhotas pancreáticas é um dos acontecimentos críticos para a secreção de insulina induzida pela estimulação por alta concentração de glicose. Uma vez que a glicose é transportada para dentro das células através de GLUT2, a concentração de ATP intracelular aumenta pela oxidação da glicose. A despolarização é desencadeada pelo fechamento dos canais de potássio sensíveis ao ATP, que ocorre como uma consequência do aumento na concentração intracelular de ATP. Subsequentemente à entrada de Ca^{2+} extracelular através dos canais de cálcio dependentes de voltagem, ocorre aumento da concentração de Ca^{2+} citosólico que leva a exocitose de grânulos e secreção de insulina. Foi observado também em animais treinados por 9 semanas um aumento na secreção de insulina estimulada por incremento do potássio extracelular, como ocorre quando do fechamento dos canais de potássio sensíveis ao ATP, sugerindo que eventos relacionados a despolarização da membrana plasmática da célula beta pancreática podem estar envolvidos neste mecanismo (23).

O EF também exerce efeito sobre o processo de stress oxidativo; animais induzidos ao diabetes por estreptozotocina têm suas células beta-pancreáticas prejudicadas por um alto estresse oxidativo, porém quando submetidas a um programa de treinamento com intensidade moderada por 12 semanas, notou-se diminuição do efeito do estresse oxidativo e aumento da atividade de enzimas antioxidantes, demonstrando uma ação protetora do EF sobre as ilhotas pancreáticas (24).

A diminuição do stress oxidativo nas células beta-pancreáticas, também foi observado em ratos Zucker obesos diabéticos, que realizaram um programa de EF de 13 semanas através do aumento da atividade da proteína GLUT2 (que faz o transporte de glicose nas células beta-pancreáticas) (25).

Outro estudo demonstrou que ratos cronicamente treinados, por 8 semanas, obtiveram melhora na resposta secretória de insulina quando estimulado por seu principal secretagogo, a glicose. Neste mesmo estudo, ilhotas pancreáticas isoladas após uma sessão aguda de exercício, de animais treinados, aumentaram a secreção de insulina quando estimuladas por um agente colinérgico. Este resultado, sugere que o EF aeróbico de moderada intensidade, com alta frequência (5 sessões/semana) pode ter um efeito agudo sobre este mecanismo de potencialização da secreção de insulina nas células beta-pancreáticas (26).

PROGRAMAÇÃO METABÓLICA

O termo programação metabólica é usado para nomear o fenômeno que explica a relação existente entre estímulos físicos e químicos, entre outros, recebidos no início da vida e as consequências futuras destes para os indivíduos na vida adulta (27). Aí, aparece o conceito da Origem do Desenvolvimento da Saúde e Doença – DOHaD (do inglês “Developmental Origins of Health and Diseases”), o qual vem sendo estudado para entender a etiologia de doenças metabólicas. Um exemplo emblemático é a “fome holandesa”, em que adultos que nasceram durante o final da segunda guerra mundial apresentavam obesidade. Em 1945 com o cerco da Holanda pelas tropas ale-

mães, toda a população sofreu fome, incluindo grávidas. Desta forma, alguns estudos mostraram uma relação direta entre a desnutrição fetal e o risco de desenvolver doenças metabólicas na vida adulta, incluindo DM2 (28).

Certas fases da vida (gestação, lactação, infância e adolescência) são conhecidas como “janelas metabólicas”, nestas o organismo está sujeito a receber e transformar estímulos recebidos (comportamentais, ambientais, nutricionais) em alterações que terão consequências metabólicas em fases mais tardias da vida. (29, 30).

As fases citadas são importantes no desenvolvimento do indivíduo, pois nestas a plasticidade neural é evidenciada. Assim estímulos ocorridos nestes períodos poderão influenciar a forma como o sistema nervoso irá se comportar pelo resto da vida (31). O sistema nervoso é responsável pelo controle do peso corporal e do metabolismo energético, especialmente o sistema nervoso autônomo (simpático e parassimpático) (32, 33).

O uso de modelos animais para estudo da programação metabólica está bem documentado na literatura (34, 35). Manipulações nutricionais ou farmacológicas em roedores durante o período perinatal afetam a regulação endócrina e do metabolismo destes animais na vida adulta (36).

A administração de glutamato monossódico (MSG) em roedores recém-nascidos é um exemplo de programação metabólica, pois, causa dano a regiões hipotalâmicas responsáveis pelo controle da ingestão alimentar e metabolismo, principalmente em neurônios do núcleo arqueado hipotalâmico, e programa estes animais para obesidade, com aumento na adiposidade, hiperinsulinemia, hipertensão e resistência periférica a insulina (37, 38, 39).

Estudos realizados pelo nosso grupo demonstram que o EF pode atuar neste contexto como um agente de “desprogramação”, combatendo os efeitos da programação metabólica. Entre estes foi demonstrado que camundongos MSG-obesos submetidos a um programa de treinamento com natação realizado em sessões de 15 minutos por 3 vezes na semana a partir do desmame até a idade adulta reduziu a adiposidade destes animais em aproximadamente 45% comparados a MSG-obesos sedentários, atenuando assim a instalação da obesidade (40), além de melhorar a homeostase glicêmica, a atividade nervosa autônoma (7), e o perfil lipídico destes animais (41). A realização deste protocolo de EF levou estes animais programados para obesidade a um quadro metabólico mais saudável. Parte da melhora está relacionada a um aumento na secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas e na sensibilidade periférica a insulina, sugerindo uma proteção contra a instalação da DM2 (42). Um possível mecanismo envolvido nesta melhora da secreção de insulina é que o EF modulou a expressão da proteína IRS-1 na membrana das ilhotas pancreáticas. A expressão desta proteína está associada à melhora no processo de secreção de insulina estimulado por glicose (43).

Segundo a hipótese *DOHaD* tanto o baixo peso quanto a macrosomia em recém-nascidos podem levar ao desenvolvimento de doenças crônicas em fases posteriores da vida (44).

Baixo peso ao nascer está associado com deficiência na morfologia pancreática, que contribui para o desenvolvimento do diabetes na vida adulta (45). Ratos que sofreram restrição útero placentar no período final da gestação apresentam diminuição da massa total da célula beta-pancreática em torno de 40% ao nascer e de até 70% na vida adulta; contudo, foi demonstrado que o EF praticado mesmo que por um curto período no início da vida (5 a 9 semanas de idade) foi eficaz em prevenir a redução da massa da célula beta-pancreática na vida adulta, provocado pelas injúrias nutricionais uterinas (46). Apontando mais uma vez para o efeito protetor do EF diante de um quadro de programação metabólica, preservando as células beta-pancreáticas e prevenindo o surgimento do diabetes.

CONCLUSÃO

O EF é uma importante ferramenta profilática e terapêutica de doenças metabólicas, incluindo a obesidade e o DM2. Considerando o desequilíbrio metabólico na vida adulta, causado pela programação metabólica, o EF também se mostra um instrumento efetivo para atenuar a prevalência da obesidade. Pode-se também sugerir que o EF atua de maneira a melhorar a função das células beta-pancreáticas. Além da frequência e da duração do programa de EF, a intensidade moderada parece exercer um dos maiores benefícios para a melhora da função das células beta pancreáticas. Todavia, mais estudos são necessários para elucidar completamente os mecanismos envolvidos neste processo.

Referências

1. WHO, World Health Organization, World Health Statistics. 2011.
2. Barker, D.J., The fetal and infant origins of disease. **Eur J Clin Invest**, 1995;25(7), 457-63.
3. Jensen, M.D., Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. **J Clin Endocrinol Metab**, 2008; 93(11 Suppl 1): p. S57-63.
4. Fu, Z., Gilbert, E.R., and Liu, D., Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. **Curr Diabetes Rev**, 2013; 9(1),25-53.
5. Pereira-Lancha, L.O., Campos-Ferraz, P.L., and Lancha, A.H., Jr., Obesity: considerations about etiology, metabolism, and the use of experimental models. **Diabetes Metab Syndr Obes**, 2012; 5,75-87.
6. Air, E.L., Benoit, S.C., Clegg, D.J., Seeley, R.J., and Woods, S.C., Insulin and leptin combine additively to reduce food intake and body weight in rats. **Endocrinology**, 2002;143(6)2449-52.
7. Scomparin, D.X., Gomes, R.M., Grassioli, S., Rinaldi, W., Martins, A.G., de Oliveira, J.C., Gravena, C., and de Freitas Mathias, P.C., Autonomic activity and glycemic homeostasis are maintained by precocious and low intensity training exercises in MSG-programmed obese mice. **Endocrine**, 2009;36(3)510-7.
8. Silverthorn, D.U., Teaching career enhancement awards: an opportunity not to miss. **Adv Physiol Educ**, 2003; 7(1-4)1-2.
9. Fabregat, M.E., Gasa, R., Rodriguez, C., Novials, A., Gallart, T., Malaisse, W.J., and Gomis, R., Autoantibodies against mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase in patients with IDDM. **Diabetes Res Clin Pract**, 1997;38(2),115-21.
10. Souza-Rabbo, M.P., Araujo, A., Sr., Fernandes, T.R., Oliveira, A.R., Bello-Klein, A., Kaur, K., and Singal, P.K., Influence of exercise training frequency on cardiac and hepatic oxidative stress in rats. **Exp Clin Cardiol**, 2003;8(4),201-5.
11. Azevedo, L.F., Brum, P.C., Mattos, K.C., Junqueira, C.M., Rondon, M.U., Barretto, A.C., and Negrao, C.E., Effects of losartan combined with exercise training in spontaneously hypertensive rats. **Braz J Med Biol Res**, 2003;36(11),1595-603.
12. Gaskill, S.E., Ruby, B.C., Walker, A.J., Sanchez, O.A., Serfass, R.C., and Leon, A.S., Validity and reliability of combining three methods to determine ventilatory threshold. **Med Sci Sports Exerc**, 2001;33(11),1841-8.
13. Wegener, G., Krause, U., and Newsholme, E.A., Metabolic regulation—physiological and medical aspects. **Experientia**, 1996;52(5),391-5.
14. Thompson, R.H. and Swanson, L.W., Organization of inputs to the dorsomedial nucleus of the hypothalamus: a reexamination with Fluorogold and PHAL in the rat. **Brain Res Brain Res Rev**, 1998;27(2),89-118.
15. Zierath, J.R. and Hawley, J.A., Skeletal muscle fiber type: influence on contractile and metabolic properties. **PLoS Biol**, 2004; 2(10),e348.
16. Daugaard, J.R., Nielsen, J.N., Kristiansen, S., Andersen, J.L., Hargreaves, M., and Richter, E.A., Fiber type-specific expression of GLUT4 in human skeletal muscle: influence of exercise training. **Diabetes**, 2000;49(7),1092-5.
17. Fluckey, J.D., Kraemer, W.J., and Farrell, P.A., Pancreatic islet insulin secretion is increased after resistance exercise in rats. **J Appl Physiol**, 1995;79(4),1100-5.
18. Moreira VM, B.J., Carneiro EM, Latorraca MQ, Lamp CR, Mello MAR, Modulation of insulin secretion by physical training during recovery from protein malnutrition in rats. **J Chin Clin Med** 2009;4,258-68.

19. Gillett, M., Royle, P., Snaith, A., Scotland, G., Poobalan, A., Imamura, M., Black, C., Boroujerdi, M., Jick, S., Wyness, L., McNamee, P., Brennan, A., and Waugh, N., Non-pharmacological interventions to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**, 2012; 16(33),1-236, iii-iv.
20. King, D.S., Staten, M.A., Kohrt, W.M., Dalsky, G.P., Elahi, D., and Holloszy, J.O., Insulin secretory capacity in endurance-trained and untrained young men. **Am J Physiol**, 1990; 259(2 Pt 1),E155-61.
21. Slentz, C.A., Tanner, C.J., Bateman, L.A., Durheim, M.T., Huffman, K.M., Houmard, J.A., and Kraus, W.E., Effects of exercise training intensity on pancreatic beta-cell function. **Diabetes Care**, 2009;32(10),1807-11.
22. Calegari, V.C., Zoppi, C.C., Rezende, L.F., Silveira, L.R., Carneiro, E.M., and Boschero, A.C., Endurance training activates AMP-activated protein kinase, increases expression of uncoupling protein 2 and reduces insulin secretion from rat pancreatic islets. **J Endocrinol**, 2011; 208(3),257-64.
23. Tsuchiya, M., Manabe, Y., Yamada, K., Furuichi, Y., Hosaka, M., and Fujii, N.L., Chronic exercise enhances insulin secretion ability of pancreatic islets without change in insulin content in non-diabetic rats. **Biochem Biophys Res Commun**, 2013; 430(2),676-82.
24. Coskun, O., Ocakci, A., Bayraktaroglu, T., and Kanter, M., Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. **Tohoku J Exp Med**, 2004; 203(3),145-54.
25. Kiraly, M.A., Bates, H.E., Kaniuk, N.A., Yue, J.T., Brumell, J.H., Matthews, S.G., Riddell, M.C., and Vranic, M., Swim training prevents hyperglycemia in ZDF rats: mechanisms involved in the partial maintenance of beta-cell function. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 2008;294(2), E271-83.
26. Almeida, F.N., Proenca, A.R., Chimin, P., Marcal, A.C., Bessa-Lima, F., and Carvalho, C.R., Physical exercise and pancreatic islets: acute and chronic actions on insulin secretion. **Islets**, 2012; 4(4), 296-301.
27. Barker, D.J., The developmental origins of well-being. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, 2004; 359(1449),1359-66.
28. Ravelli, A.C., van der Meulen, J.H., Michels, R.P., Osmond, C., Barker, D.J., Hales, C.N., and Bleker, O.P., Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. **Lancet**, 1998; 351(9097),173-7.
29. Barker, D.J., In utero programming of chronic disease. **Clin Sci (Lond)**, 1998; 95(2),115-28.
30. Whincup, P.H., Kaye, S.J., Owen, C.G., Huxley, R., Cook, D.G., Anazawa, S., Barrett-Connor, E., Bhargava, S.K., Birgisdottir, B.E., Carlsson, S., de Rooij, S.R., Dyck, R.F., Eriksson, J.G., Falkner, B., Fall, C., Forsen, T., Grill, V., Gudnason, V., Hulman, S., Hyponen, E., Jeffreys, M., Lawlor, D.A., Leon, D.A., Minami, J., Mishra, G., Osmond, C., Power, C., Rich-Edwards, J.W., Roseboom, T.J., Sachdev, H.S., Syddall, H., Thorsdottir, I., Vanhala, M., Wadsworth, M., and Yarbrough, D.E., Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. **JAMA**, 2008;300(24),2886-97.
31. Schuchardt, J.P., Huss, M., Stauss-Grabo, M., and Hahn, A., Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. **Eur J Pediatr**, 2010;169(2),149-64.
32. Draganski, B. and May, A., Training-induced structural changes in the adult human brain. **Behav Brain Res**, 2008; 192(1),137-42.
33. Michelini, L.C., Differential effects of vasopressinergic and oxytocinergic pre-autonomic neurons on circulatory control: reflex mechanisms and changes during exercise. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, 2007; 34(4), 369-76.
34. McLaren, A., Genetic and Environmental Effects on Foetal and Placental Growth in Mice. **J Reprod Fertil**, 1965; 9,79-98.
35. Kappen, C., Kruger, C., MacGowan, J., and Salbaum, J.M., Maternal diet modulates placenta growth and gene expression in a mouse model of diabetic pregnancy. **PLoS One**, 2012; 7(6), e 38445.
36. Boullu-Ciocca, S., Dutour, A., Guillaume, V., Achard, V., Oliver, C., and Grino, M., Postnatal diet-induced obesity in rats upregulates systemic and adipose tissue glucocorticoid metabolism during development and in adulthood: its relationship with the metabolic syndrome. **Diabetes**, 2005. 54(1): p. 197-203.
37. da Silva Mattos, A.M., Xavier, C.H., Karlen-Amarante, M., da Cunha, N.V., Fontes, M.A., and Martins-Pinge, M.C., Renal sympathetic nerve activity is increased in monosodium glutamate induced hyperadipose rats. **Neurosci Lett**, 2012; 522(2),118-22.
38. Lorden, J.F. and Caudle, A., Behavioral and endocrinological effects of single injections of monosodium glutamate in the mouse. **Neurobehav Toxicol Teratol**, 1986;8(5), 509-19.
39. Machado, U.F., Shimizu, Y., and Saito, M., Decreased glucose transporter (GLUT 4) content in insulin-sensitive tissues of obese aurothiogluco- and monosodium glutamate-treated mice. **Horm Metab Res**, 1993; 25(9),462-5.
40. Scomparin, D.X., Grassioli, S., Marcal, A.C., Gravena, C., Andreazzi, A.E., and Mathias, P.C., Swim training applied at early age is critical to adrenal medulla catecholamine content and to attenuate monosodium L-glutamate-obesity onset in mice. **Life Sci**, 2006;79(22), 2151-6.
41. Scomparin, D.X., Grassioli, S., Gomes, R.M., Torrezan, R., de Oliveira, J.C., Gravena, C., Pera, C.C., and Mathias, P.C., Low-Intensity swimming training after weaning improves glucose and lipid homeostasis in MSG hypothalamic obese mice. **Endocr Res**, 2011;36(2), 83-90.
42. Andreazzi, A.E., Scomparin, D.X., Mesquita, F.P., Balbo, S.L., Gravena, C., De Oliveira, J.C., Rinaldi, W., Garcia, R.M., Grassioli, S., and Mathias, P.C., Swimming exercise at weaning improves glycemic control and inhibits the onset of monosodium L-glutamate-obesity in mice. **J Endocrinol**, 2009; 201(3),351-9.
43. Miranda, R.A., Branco, R.C., Gravena, C., Barella, L.F., da Silva Franco, C.C., Andreazzi, A.E., de Oliveira, J.C., Picinato, M.C., and de Freitas Mathias, P.C., Swim training of monosodium L-glutamate-obese mice improves the impaired insulin receptor tyrosine phosphorylation in pancreatic islets. **Endocrine**, 2012;
44. Wojtyla, A., Kapka-Skrzypczak, L., Paprzycki, P., Skrzypczak, M., and Bilinski, P., Epidemiological studies in Poland on effect of physical activity of pregnant women on the health of offspring and future generations - adaptation of the hypothesis development origin of health and diseases. **Ann Agric Environ Med**, 2012; 19(2),315-26.
45. Chamson-Reig, A., Thyssen, S.M., Arany, E., and Hill, D.J., Altered pancreatic morphology in the offspring of pregnant rats given reduced dietary protein is time and gender specific. **J Endocrinol**, 2006; 191(1), 83-92.
46. Laker, R.C., Gallo, L.A., Wlodek, M.E., Siebel, A.L., Wadley, G.D., and McConell, G.K., Short-term exercise training early in life restores deficits in pancreatic beta-cell mass associated with growth restriction in adult male rats. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 2011;301(5), E931-40.

Recebido em: 10-02-2013

Revisado em: 12-02-2013

Aceito em: 19-02-2013

Conflito de interesse: nenhum

Douglas Lopes de Almeida

Laboratório de Biologia Celular da Secreção, Departamento de Biologia Celular e Genética, Universidade Estadual de Maringá, Avenida Colombo 5790, Bloco H-67, S/O19, 87020-900 Maringá-PR, Brasil.

RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

DIABETES MELLITUS APÓS TRANSPLANTE RENAL: NODAT

NEW ONSET DIABETES MELLITUS AFTER TRANSPLANTATION: NODAT

ALINE MULLER*

Descritores: Diabetes mellitus, Transplante, Glicocorticóides, Imunossuppressores
Keywords: Diabetes mellitus Transplant, Glucocorticoids, Immunosuppressive agents

Resumo

O autor apresenta um caso clínico de um paciente que desenvolveu diabetes mellitus com necessidade de insulinização dois meses após transplante renal associado aos imunossuppressores e glicocorticóides. **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1535-1538.**

Abstract

The author reports a case of a patient who developed diabetes mellitus treated with insulin after two months of a kidney transplant and administration of glucocorticoids and immunosuppressive agents. **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1535-1538.**

INTRODUÇÃO

O termo NODAT (New onset *diabetes mellitus* after transplantation) foi adotado em 2003 para identificar o diabetes mellitus pós transplante de órgãos sólidos como rim, coração, pulmão e fígado (1). Os parâmetros diagnósticos para o NODAT são os mesmos para o *diabetes mellitus* nos pacientes não transplantados e seguem orientações da *World Health Organisation* e *American Diabetes Association (ADA)*. Acredita-se que os fatores de risco são semelhantes àqueles encontrados nos pacientes não transplantados, porém, o uso de glicocorticóides e imunossuppressores parece ser o fator principal para o desenvolvimento do NODAT (1,2,3,4).

A seguir, descreve-se um caso de paciente com diabetes diagnosticado após realização de transplante renal.

CASO CLÍNICO

Anamnese

Paciente feminina, 70 anos, natural do Chile, residente em Curitiba há 5 anos.

QP: Dificuldade para falar.

HDA: Paciente refere afasia e parestesia em face de início há 48 horas. Nega episódios anteriores semelhantes, nega vômito, diarreia, dor abdominal e dispnéia. Ao realizar glicemia capilar no pronto socorro, foi constatado hiperglicemia e solicitado avaliação da endocrinologia.

HPP:

Tumor de hipófise aos 62 anos, que necessitou de cirurgia transesfenoidal;

Tumor de paratireoide aos 69 anos, quando foi realizada tireoidectomia e paratireoidectomia. Transplante renal devido à nefropatia hipertensiva aos 69 anos (dezembro de 2012). Sem história prévia de *diabetes mellitus*.

Medicamentos em uso: calcitriol até outubro de 2012; uso irregular de colecalciferol; omeprazol 40mg/dia; tacrolimus 7 comprimidos ao dia; myfortic 3 comprimidos ao dia; prednisona 20 mg/dia; Puran T4 200 mcg/dia; CaCO₃ 500 mg 6 comprimidos ao dia.

HPS: Ex-tabagista e sem história de etilismo.

Ao exame físico: Bom estado geral; peso 84 kg; altura 1,65; IMC 30,9; PA 130/90 mmHg. Afasia motora e parestesia em toda face, força preservada, reflexos motores presentes e simétricos. Aparelhos cardiovascular, pulmonar e abdominal sem alterações.

Exames laboratoriais do internamento:

Glicemia jejum 116 mg/dL; HBA1c 9,2%; Colesterol total 187 mg/dL; Triglicerídios 341 mg/dL; Cálcio sérico 8,9 mg/dL; Prolactina 14 ng/mL; TSH 1,76 µ/mL; T4 livre 1,35 µ/mL; Hemoglobina 12,8 g/dL; Leucócitos 4250/mm³; Sódio 125 mEq/L; Potássio 5,2 mEq/L; Creatinina 0,9 mg/dL. Clearance de creatinina 77,1 mL/min.

Gasometria arterial: pH 7,39; bicarbonato 23.

RNM de hipófise: sem sinais de recidiva do tumor de hipófise.

Iniciou-se a correção da hiponatremia, concomitante com a insulinização, na dose de 0,3 U/kg, divididas em 20 U de insulina NPH (8U de manhã, em jejum, e 12 à noite) e 4 U de insulina Regular, conforme correção por glicemia capilar às refeições (basal bolus).

Após 3 dias de internamento, a paciente evolui de forma favorável, com controle da glicemia e remissão dos sintomas apresentados na admissão. Foi liberada com insulina e encaminhada para acompanhamento ambulatorial com a endocrinologia.

Ainda durante o internamento, foi aventada a hipótese de NEM-1, devido à história de tumor de hipófise e paratireoide. Para tanto, na alta, foi solicitado dosagem de gastrina com seguimento ambulatorial.

DISCUSSÃO

New onset diabetes mellitus after transplantation (NODAT) é uma complicação definida como o aparecimento do *diabetes mellitus* em paciente submetido a transplante de órgãos sólidos, tais como rim, fígado, coração e pulmão. (1)

O NODAT foi relatado em 4% a 25% dos pacientes submetidos a transplante renal; 2,5% a 25% após transplante de fígado; 4% a 40% após transplante de coração, e 30% a 35% após transplante pulmonar. (2, 3).

Em 2003, foram definidos os parâmetros para o diagnóstico e manejo do NODAT. Segundo o *International Expert Panel*, que contou com a participação de especialistas tanto em diabetes quanto em transplantes, os critérios diagnósticos utilizados para o NODAT devem ser os mesmos adotados para o diagnóstico do *diabetes mellitus* e da intolerância à glicose, adotados pela *World Health Organisation (WHO)*, com exceção da hemoglobina glicada (1,4).

A hemoglobina glicada não deve ser utilizada para o diagnóstico nos três primeiros meses após o transplante, pois, durante este período, a hemoglobina ainda não foi sintetizada e glicada corretamente (1).

O *diabetes mellitus* pode ser diagnosticado em qualquer momento após o transplante, diante de, pelo menos, um dos critérios a seguir:

- Sintomas de diabetes e uma glicemia plasmática casual maior ou igual 200mg/dl. Sintomas incluem poliúria, poli-dipsia, perda de peso.
- Glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dl.
- Glicemia 2 horas após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) maior ou igual a 200 mg/dl.

O TOTG realizado no quinto dia ou 10-12 semanas após o transplante pode identificar os indivíduos que irão desenvolver

*Departamento de Clínica Médica da Fundação Universidade Regional de Blumenau - FURB.
E-mail: alineemuller@hotmail.com

o NODAT, período também crucial na rejeição do enxerto, o que afeta a qualidade e sobrevida do paciente. Na monitorização de pacientes com transplante renal, a ADA recomenda a realização de glicemias de jejum 4 semanas pós transplante e, então, a cada 3 - 6 e 12 meses, seguido, depois, de glicemias anuais (3,4,5).

Muitos dos fatores de risco identificados no NODAT são os mesmos encontrados nos pacientes sem história de transplante. Tais fatores incluem riscos modificáveis e não modificáveis (1,4,5).

Entre os não modificáveis estão: idade avançada, etnicidade (afro-americanos), receptor masculino, doador masculino, história familiar de diabetes, HLA A30-B27-B42 e rins policísticos (1,3,4,5).

Os potencialmente modificáveis são: citomegalovírus, hepatite C (HCV) intolerância à glicose, obesidade, proteinúria, hipertensão arterial, hipomagnesemia, e hipertrigliceridemia (5,10,11,12).

O vírus da hepatite C, por si só, é diabetogênico. Induz insulino resistência devido ao aumento da produção hepática de glicose, além de ter efeito direto na célula secretora de insulina (2,3,4,5).

A infecção por CMV, mesmo assintomática, confere um risco 4 vezes maior para desenvolver NODAT. Acredita-se que o mecanismo de ação do vírus seja por indução de citocinas pró inflamatórias, levando a apoptose das células beta (10,11,12).

Em relação à obesidade, o maior risco é dado pela distribuição visceral do tecido gorduroso. Dos pacientes com disglucemia de jejum no pré transplante ou intolerância à glicose, 70% desenvolvem NODAT 1 ano após a intervenção (1,5). Estudos têm mostrado que a persistência da proteinúria no quinto dia após o transplante confere risco para NODAT e sobrevida destes pacientes (1).

A hipertensão também é marcadora de risco para síndrome metabólica e dano vascular (1,5).

A hipomagnesemia há muito tempo tem sido associada ao diabetes tipo 2. No pós transplante, é um fator de risco independente para diabetes, principalmente se associada ao uso de inibidores mTOR. Não foi, ainda, comprovado se a suplementação e correção da hipomagnesemia reduz a incidência de NODAT (10).

A hipertrigliceridemia é, também, marcador de risco para síndrome metabólica e doença cardiovascular. Em pacientes com hipertrigliceridemia pré e pós transplante é muito alto o risco de NODAT após 1 ano da intervenção (11,12).

Os fatores de risco modificáveis são: individualização da terapia imunossupressora, síndrome metabólica e seus componentes. Além destes, alguns fatores de risco são inerentes aos pacientes transplantados, tais como o aumento do *clearance* renal da insulina e a diminuição da atividade física no pós transplante. (5,6,7,8,9,10,11,12).

Os imunossupressores que contribuem para o aparecimento de NODAT incluem glicocorticóides, inibidores de calcineurina e inibidores de mTOR (8,9,10).

O uso crônico de glicocorticóides induz hiperglicemia. Prednisona em doses maiores do que 5mg/dia aumentam a prevalência de diabetes em pacientes que já apresentam um risco prévio (13,14,15,16,17). Protocolos com o uso de corticosteróides são mais diabetogênicos do que os protocolos livres desta medicação. Os glicocorticóides possuem efeito dose dependente sobre o metabolismo da glicose. Causam um aumento leve nos níveis glicêmicos em jejum e grande elevação nos níveis glicêmicos pós prandiais. O mecanismo pelo qual isso ocorre é multifatorial e inclui (18,19,20,21,22,23):

- Aumento da gliconeogênese hepática;
- Inibição da captação da glicose pelo músculo;
- Alterações no substrato do receptor da insulina tipo1 (IRS1), alterando o recado celular da insulina;
- Inibição da atividade glicogeno-sintase muscular com

- alteração no armazenamento do glicogênio muscular;
- Aumento da lipólise e hipertrigliceridemia;
- Aumento do catabolismo protéico;
- Diminui a secreção de insulina por efeito direto na célula beta.

Assim como os glicocorticóides, os imunossupressores inibidores da calcineurina também aumentam o risco de NODAT. Tanto a ciclosporina quanto o tacrolimus são diabetogênicos. Entretanto, alguns trabalhos mostram ser o tacrolimus mais diabetogênico, com risco de 2 -5 vezes maior para desenvolver NODAT do que a ciclosporina (24,25,26,27,28). Tais imunomoduladores causam uma toxicidade reversível sobre as células beta pancreáticas e afetam diretamente a transcrição do gene da insulina e a densidade das células beta nas ilhotas (29,30). A infecção por citomegalovírus aumenta o risco determinado pelo tacrolimus. Este também aumenta a resistência periférica à insulina principalmente se associado a corticosteróide em doses altas (25,26). O sirolimus parece ser ainda mais diabetogênico do que a ciclosporina ou tacrolimus (31,32). Sirolimus associado à ciclosporina ou tacrolimus predispõe a um maior risco para desenvolver NODAT (29,30,31,32).

A azatioprina e mofetil micofenolato (MMF) não têm ação diabetogênica demonstrada, pelo contrário, a associação do MMF com o tacrolimus diminui os efeitos diabetogênicos deste último. Estas associações são preconizadas afim de diminuir a dose das drogas com efeito maléfico no metabolismo da glicose. Os *inhibitors of mammalian target of rapamycin* (mTOR) (Rapamune) têm efeitos conflitantes na secreção de insulina (33).

O desenvolvimento de NODAT possui impactos clínicos negativos no paciente transplantado (34,35,36,37,38). A sobrevida a curto e longo prazo diminui, ocorrendo aumento da morbimortalidade por doenças cardiovasculares e aumento de infecções e sepse pelas alterações provocadas pela hiperglicemia no sistema auto-imune (39,40). Além disso, as mesmas complicações encontradas nos pacientes diabéticos não transplantados são encontradas no NODAT (40,41,42,43,44,45,46,47,48,49).

MANEJO DOS PACIENTES COM NODAT

O manejo dos pacientes transplantados inclui avaliações seriadas de glicemia de jejum e hemoglobina glicada, solicitada três meses após o transplante como parâmetro diagnóstico.

Quando diagnosticado NODAT, as metas a serem atingidas no tratamento do paciente são semelhantes a do *diabetes mellitus* tipo II no paciente não transplantado: hemoglobina glicada < 7.0%, glicemia de jejum < 100 mg/dl e glicemia pós prandial de 2 horas ≤140 mg/dl (50).

O tratamento do paciente com NODAT segue os mesmos parâmetros do tratamento do *diabetes mellitus* do paciente não transplantado, tendo em vista função renal normal. Medidas não farmacológicas incluem: dieta, perda de peso e exercícios físicos (50).

O esquema de imunossupressão deve ser revisto e inclui a redução gradual da dose de glicocorticóides. Entretanto, é necessário ponderar o risco de rejeição com a diminuição da dose (25).

Quando há necessidade de terapia farmacológica oral, deve-se levar em conta a eficácia, os efeitos colaterais e o custo dos medicamentos. Geralmente, inicia-se o tratamento de NODAT com sulfoniluréias, dentre elas a glipizida e a glimepirida são as drogas de escolha (22). Uma opção é o uso de meglitinidas (repaglinida) ao invés de sulfoniluréias. Tais medicamentos podem ser utilizados em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Quando o paciente não pode fazer uso tanto de sulfoniluréias quanto de meglitinidas, a escolha são os inibidores da dipeptidil peptidase-4 como a sitagliptina, ou os miméticos da incretina, como exenatide, apesar de ainda não existirem trabalhos que definam seu uso (51,52,53) O uso de vildagliptina, outro inibidor da dipeptidil peptidase-4, está

em estudo na Áustria. O medicamento aumenta a atividade das incretinas, que são hormônios intestinais liberados pelas células enteroendócrinas logo após as refeições e ajudam a controlar os níveis séricos de glicose (54,55). A vildagliptina, liberada recentemente em renais crônicos, diminui a hemoglobina glicada em pacientes com diabetes tipo II quando utilizada isoladamente ou combinada com metformina ou glitazonas (56,57,58,59,60,61). Tiazolidinedionas, geralmente, não são utilizadas em pacientes transplantados, pois podem aumentar os efeitos colaterais dos imunomoduladores, como perda da massa óssea, e edema (62). A metformina também pode ser utilizada, porém, não deve ser administrada em pacientes com insuficiência renal (62).

Por fim, muitos pacientes necessitam fazer uso de insulina, especialmente aqueles em que a glicemia de jejum ultrapassa 200 mg/dl. Iniciar esquema basal bolus de 0.5 unidade/Kg/dia e aumentar o análogo de ação rápida conforme a correção necessária para alcançar os alvos preconizados. O esquema de preferência é o basal-bolus (Insulina Glargine/ lispro ou aspart). Cerca de 1-2 semanas pós a alta hospitalar, o paciente deverá ser tratado em regime ambulatorial. O seguimento do tratamento nos pacientes NODAT deverá ser realizado com controle da hemoglobina glicada a cada três meses e glicemias de jejum, antes do almoço, 2 horas pós almoço, antes do jantar e ao deitar. Eventualmente, glicemia às 3 da manhã para descartar hipoglicemia noturna. A meta é manter uma hemoglobina glicada menor que 6,5% (63).

A dislipidemia é relatada em cerca de 50-90% dos transplantados, caracterizada por colesterol total, LDL e triglicerídios elevados com HDL baixo.

Os fatores de risco para desenvolvimento da dislipidemia são: idade, síndrome metabólica, sexo masculino e uso de prednisona (62). O glicocorticóides, dose dependente diminuem a atividade da lipase lipoproteica, e inibem a síntese de receptores do colesterol. A ciclosporina causa hipercolesterolemia por diminuir a síntese dos receptores hepáticos de colesterol. Os inibidores da via mTOR, sirolimus e everolimus, (dose dependente também), aumentam tanto o colesterol total como os triglicerídios. O tacrolimus e o MMF têm pouco efeito no metabolismo dos lipídios, o efeito francamente neutro do MMF justifica seu uso associado aos corticosteróides em dose reduzida. A estatinas, por seu efeito pleiotrófico na placa aterosclerótica, são as drogas de eleição no tratamento da dislipidemia do NODAT ou dislipidemia sem diabetes no pós transplante. Dentre as estatinas, as de escolha são a fluvastatina e a pravastatina, pois estas não são metabolizadas pelo citocromo P450 3A4 (64). Existem estudos apontando que a atorvastatina pode ser combinada sem risco com o tacrolimus. É importante ressaltar a necessidade do LDL < 70mg/dl e triglicerídios de jejum ≤ 100mg/dl para diminuir a mortalidade deste pacientes por doença cardiovascular. Estatinas podem ser iniciadas em dose baixa aliadas à dosagem de ALT, AST e CPK com atenção nas queixas de mialgia. Recomenda-se lipidograma a cada 3 meses até ajuste da dose e certeza da adesão do paciente ao tratamento (65).

A paciente deste relato de caso apresentava critérios de risco evidentes para o desenvolvimento do NODAT: idade (69 anos) obesidade e hipertrigliceridemia (co morbidades associadas à síndrome metabólica), associados ao uso de altas doses de prednisona (20mg/dia). Fica o alerta para o fato de que devemos estar vigilantes em facientes com este fenótipo submetidos a qualquer tipo de transplante.

CONCLUSÃO

NODAT é uma complicação comum e grave que acomete pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos. A condição diminui a sobrevida do paciente e acarreta várias comorbidades que diminuem a qualidade de vida.

Esta morbidade está associada a fatores de risco gerais,

encontrados também em pacientes não transplantados, mas, principalmente, ao uso crônico de glicocorticóides e imunossuppressores nos pacientes pós transplante.

A avaliação dos fatores de risco pré-transplante, bem como o seguimento com exames seriados é importante para o diagnóstico precoce da patologia e início do tratamento, que visa controle da glicemia e prevenção de complicações a curto e longo prazo.

Referências

- Davidson J, Wilkinson AH, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: **2003 International Consensus Guidelines. Transplantation**. 2003;7:SS3-SS24.
- Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. **Transplantation**. 2001;72:1066-1072.
- Ye X, Kuo H-T, Sampaio MS, Jiang Y, Bunnapradest S. Risk factors for the development of new-onset diabetes mellitus after transplant in adult lung transplant recipients. **Clin Transplant**. 2010;1111:1-7. DOI 10
- Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. **Diabetes Care**. 2002;25(3):583-592.
- Gunnarsson R, Arner P, Lundgren G, et al. Diabetes mellitus--a more-common-than-believed complication of renal transplantation. **Transplant Proc** 1979; 11:1280.
- Kasike BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. **Am J Transplant** 2003; 3:178.
- Boudreaux JP, McHugh L, Canafax DM, et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients. **Transplantation** 1987; 44:376.
- Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. **Transplantation** 2011; 91:334.
- Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. **Kidney Int** 2002; 62:1440.
- Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, et al. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. **Transplantation** 2001; 72:1655.
- Shah T, Kasravi A, Huang E, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. **Transplantation** 2006; 82:1673.
- Hur KY, Kim MS, Kim YS, et al. Risk factors associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. **Diabetes Care** 2007; 30:609.
- Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. **Transplantation** 1997; 64:979.
- Boots JM, Christiaans MH, Van Duijnhoven EM, et al. Early steroid withdrawal in renal transplantation with tacrolimus dual therapy: a pilot study. **Transplantation** 2002; 74:1703.
- Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, et al. Tapering off prednisolone and cyclosporin the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. **Nephrol Dial Transplant** 2001; 16:829.
- Midtvedt K, Hjelmsaeth J, Hartmann A, et al. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. **J Am Soc Nephrol** 2004; 15:3233.
- Woodle ES, First MR, Pirsch J, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. **Ann Surg** 2008; 248:564.
- Schiel R, Heinrich S, Steiner T, et al. Long-term prognosis of patients after kidney transplantation: a comparison of those with or without diabetes mellitus. **Nephrol Dial Transplant** 2005; 20:611.
- Hollander AA, Hene RJ, Hermans J, et al. Late prednisone withdrawal in cyclosporine-treated kidney transplant patients: a randomized study. **J Am Soc Nephrol** 1997; 8:294.
- Woodward RS, Flore MC, Machnicki G, Brennan DC. The long-term outcomes and costs of diabetes mellitus among renal transplant recipients: tacrolimus versus cyclosporine. **Value**

- Health** 2011; 14:443.
21. Emre S, Genyk Y, Schluger LK, et al. Treatment of tacrolimus-related adverse effects by conversion to cyclosporine in liver transplant recipients. **Transpl Int** 2000; 13:73.
 22. Hoogwerf B, Danese RD. Drug selection and the management of corticosteroid-related diabetes mellitus. **Rheum Dis Clin North Am** 1999; 25:489.
 23. Kasayama S, Tanaka T, Hashimoto K, et al. Efficacy of glimepiride for the treatment of diabetes occurring during glucocorticoid therapy. **Diabetes Care** 2002; 25:2359.
 24. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. **Am J Transplant** 2004; 4:583.
 25. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. **Am J Transplant** 2003; 3:178.
 26. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. **Am J Transplant** 2007; 7:1506.
 27. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. **N Engl J Med** 2007; 357:2562.
 28. Burroughs TE, Lentine KL, Takemoto SK, et al. Influence of early posttransplantation prednisone and calcineurin inhibitor dosages on the incidence of new-onset diabetes. **Clin J Am Soc Nephrol** 2007; 2:517.
 29. Weir MR, Fink JC. Risk for posttransplant Diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. **Am J Kidney Dis** 1999; 34:1.
 30. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. **Transplantation** 1999; 68:396.
 31. Schold JD, Kaplan B, Chumblor NR, et al. Access to quality: evaluation of the allocation of deceased donor kidneys for transplantation. **J Am Soc Nephrol** 2005; 16:3121.
 32. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. **J Am Soc Nephrol** 2008; 19:1411.
 33. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. **Am J Transplant** 2003; 3:178.
 34. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. **Kidney Int** 2005; 67:2415.
 35. Revanur VK, Jardine AG, Kingsmore DB, et al. Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. **Clin Transplant** 2001; 15:89.
 36. Jindal RM, Hjelmestaeth J. Impact and management of posttransplant diabetes mellitus. **Transplantation** 2000; 70:SS58.
 37. Friedman EA, Shyh TP, Beyer MM, et al. Posttransplant diabetes in kidney transplant recipients. **Am J Nephrol** 1985; 5:196.
 38. Cole EH, Johnston O, Rose CL, Gill JS. Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant graft and patient survival. **Clin J Am Soc Nephrol** 2008; 3:814.
 39. Lindholm A, Albrechtsen D, Frödin L, et al. Ischemic heart disease—major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. **Transplantation** 1995; 60:451.
 40. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. **J Am Soc Nephrol** 1998; 9:S16.
 41. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, de Francisco AL, et al. Posttransplant diabetes is a cardiovascular risk factor in renal transplant patients. **Transplant Proc** 2003; 35:700.
 42. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Posttransplant diabetes mellitus and atherosclerotic events in renal transplant recipients: a prospective study. **Transplantation** 2005; 79:438.
 43. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. **J Am Soc Nephrol** 2005; 16:496.
 44. Kuo HT, Sampaio MS, Vincenti F, Bunnapradist S. Associations of pretransplant diabetes mellitus, new-onset diabetes after transplant, and acute rejection with transplant outcomes: an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database. **Am J Kidney Dis** 2010; 56:1127.
 45. Klein CL, Brennan DC. The tradeoff between the risks of acute rejection and new-onset diabetes after kidney transplant. **Am J Kidney Dis** 2010; 56:1026.
 46. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? **Transplantation** 1998; 65:380.
 47. Owda AK, Abdallah AH, Haleem A, et al. De novo diabetes mellitus in kidney allografts: nodular sclerosis and diffuse glomerulosclerosis leading to graft failure. **Nephrol Dial Transplant** 1999; 14:2004.
 48. Markell M. Clinical impact of posttransplant diabetes mellitus. **Transplant Proc** 2001; 33:19S.
 49. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. **Transplantation** 2007; 83:1027.
 50. Mannon RB. Therapeutic management of posttransplant diabetes mellitus. **Transplant Rev (Orlando)** 2008;22(2):116–124.
 51. Kasayama S, Tanaka T, Hashimoto K, et al. Efficacy of glimepiride for the treatment of diabetes occurring during glucocorticoid therapy. **Diabetes Care** 2002; 25:2359.
 52. Türk T, Pietruck F, Dolff S, et al. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. **Am J Transplant** 2006; 6:842.
 53. Lane JT, Odegaard DE, Haire CE, et al. Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. **Transplantation** 2011; 92:e56.
 54. Mathieu C, Degrande E. Vildagliptin: a new oral treatment for type 2 diabetes mellitus. **Vasc Health Risk Manag** 2008; 4:1349-60.
 55. Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. **Mol Cell Endocrinol** 2009; 297:127-36.
 56. Pan C, Yang W, Barona JP, Wang Y, Niggli M, Mohideen P, Wang Y, Foley JE. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. **Diabet Med** 2008; 25:435-41.
 57. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab** 2004; 89:2078-84.
 58. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. **Diabetes Obes Metab** 2007; 9:166-74.
 59. Dejager S, Razac S, Foley JE, Schweizer A. Vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. **Horm Metab Res** 2007; 39:218-23.
 60. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract** 2007; 76:132-8.
 61. Thuren TBS, Mohideen P, Goodman M. Vildagliptin is Safe and Well Tolerated in Patients with Mild or Moderate Renal Impairment. **In The 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes** 2008.
 62. Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1997; 26:631.
 63. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care** 2009; 32:193.
 64. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. **Am J Transplant.**2009;9 Suppl 3:S1-155
 65. Lemahieu WP, Hermann M, Asberg A, et al. Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: no interactions with tacrolimus. **Am J Transplant.** 2005;5:2236-2243.

Recebido em: 21-02-2013

Revisado em: 23-02-2013

Aceito em: 27-02-2013

Conflito de interesse: nenhum

Endereço pra correspondência:

Aline Muller

FURB

R: Antônio da Veiga, 140, bairro Victor Konder

Cep 89012-900

Departamento de Medicina

Campus 1 - Sala J - 105

RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

SINDROME DE POEMS: UM DESAFIO DIAGNÓSTICO

POEMS SYNDROM: A DIAGNOSTIC CHALLENGE

ENIO BONAMIGO*
JULIANA CRISTINE CHEMIM DUARTE*
THELMA SKARE*

Descritores: POEMS, Polineuropatia, Discrasia plasmocitária
Key Words: POEMS, Polyneuropathy, Plasma cell dyscrasia

Resumo

A síndrome de POEMS é um distúrbio multissistêmico incomum, de evolução lenta e causa desconhecida. Essa síndrome deve ser estudada, tomando-se o cuidado para diagnósticos diferenciais possíveis como o mieloma múltiplo, macroglobulinemia de *Waldeström*, gamopatia monoclonal de significado incerto e amiloidose primária. Descreve-se aqui um caso de síndrome de POEMS para alertar a comunidade médica para este diagnóstico. **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1539-1541.**

Abstract

POEMS's syndrome is an uncommon multissystemic disorder, that progress slowly and has unknown cause. This syndrome should be studied, taking care for possible differential diagnoses such as multiple myeloma, macroglobulinemia *Waldeström*, monoclonal gammopathy of uncertain significance and primary amyloidosis. We describe here a case of POEMS syndrome to alert the medical community to this diagnosis. **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1539-1541.**

INTRODUÇÃO

A síndrome de POEMS é uma doença rara e de causa não esclarecida (1). POEMS é um acrônimo usado para descrever esta entidade sendo P referente à polineuropatia, O à organomegalia (em geral hepatomegalia ou esplenomegalia), E à endocrinopatias, M ao pico de gamopatia monoclonal e S (Skin) desordens da pele (1,2). A gamopatia monoclonal é, em geral, secundária a produção anômala de imunoglobulinas por um clone de plasmócitos com função anômala (1). Sintomas e sinais adicionais incluem lesões ósseas osteoescleróticas, fenômeno de *Raynaud*, doença de *Castleman*, papiledema, derrame pleural, ascite, eritrocitose e trombocitose (2).

Pacientes acometidos com a síndrome normalmente são homens adultos, com algum sintoma neurológico e níveis séricos elevados de citocinas pró-inflamatórias, como IL (interleucina)-1 β , IL-6, TNF- α (fator de necrose tumoral- α) e VEGF (fator de crescimento endotelial) (3,4,5).

Descrevemos aqui o caso de uma mulher de 44 anos que foi diagnosticada com POEMS a partir da detecção de um plasmocitoma de íliaco direito e polineuropatia periférica.

CASO CLÍNICO

Paciente feminina, branca, 44 anos, é encaminhada ao ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico por dores nas pernas e dificuldade para deambular. Os sintomas iniciaram-se há 4 anos com dor lombar à direita e irradiação para região lombo-sacra, que piorou progressivamente. Relata perda ponderal de 20 kg. Constatou-se que a mesma tinha um plasmocitoma de íliaco direito, sendo tratada com 20 sessões de radioterapia. Há 3 anos iniciou com dores e parestesia em membros inferiores que aumentaram gradualmente atingindo também os membros superiores. Junto observou que as mãos ficavam brancas e posteriormente

cianóticas quando se expunha ao frio ou ficava nervosa. Nos últimos 6 meses as dores nos membros inferiores se agravaram e referindo fraqueza associada, que progrediu a tal ponto de a paciente ficar incapaz de deambular, usando cadeira de rodas.

Ao exame físico a paciente estava em bom estado geral, hidratada e corada. PA de 120x80 mmHg, pulso= 64bpm/min. A ausculta pulmonar e cardíaca eram normais. O abdome era globoso e sem visceromegalias. Existia uma extensa placa de pele esclerótica e escurecida na região lombar esquerda. Figura 1.

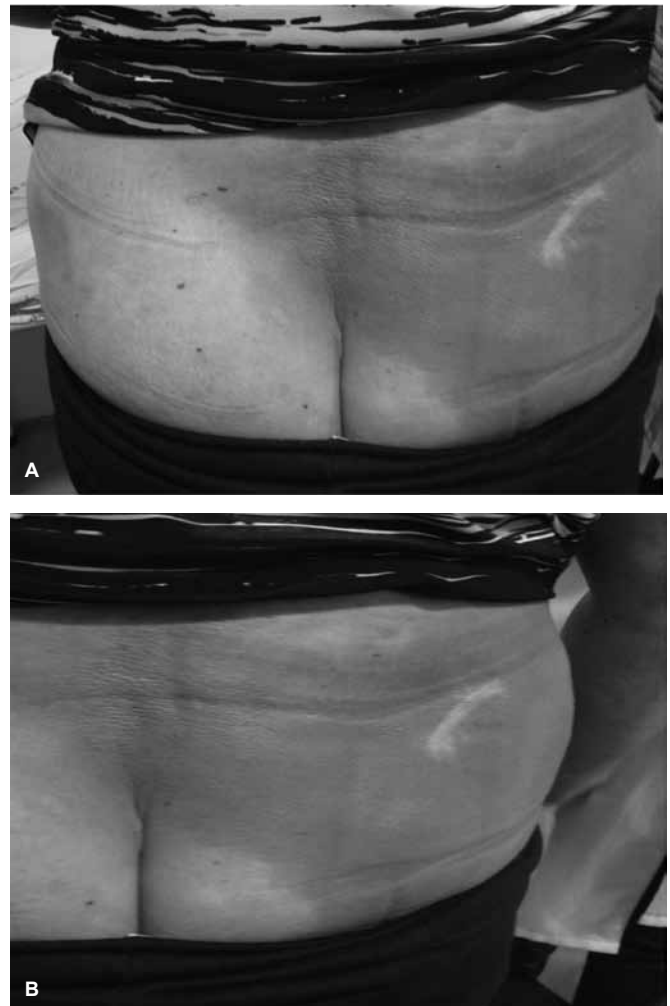


Figura 1 A e B- Lesões cutâneas escurecidas e endurecidas formando placas em região de dorso e nádegas.

Constatou-se edema de membros inferiores (++)/6). Os reflexos tendinosos estavam diminuídos de maneira generalizada e simétrica assim como a sensibilidade ao toque e propriocepção. A força muscular era 1/4 em membros inferiores e 3/4 em membros superiores.

Exames de investigação mostraram: VG de 43%, Hb de

*Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
Email: tskare@onda.com.br

13,7g/l, leucócitos de 5.600/mm³ (65% de neutrófilos, 5% de bastões, 26% de linfócitos e 45 de monócitos). Plaquetas de 728.000/mm³; parcial de urina (normal), VHS de 34mm na 1ª h; ALT de 17U, glicose de 98mg/dl, TSH de 7,64 uUI/ml (VN=0,5 a 5,0 uUI/mL) e T4 de 0,4 ng/dl (VN=0,7 a 1,80 ng/dL). As proteínas totais eram de 8,40 g/l com albumina de 3,5g/l. Uma eletroforese de proteína mostrou α 1 de 0,32mg/dL (VN 0,22-0,41g/dL); α 2 de 0,82 mg/dl (VN=0,58 a 0,92g/dL); β de 0,70 mg/dl (VN=0.58-0,97 mg/dL); e γ de 1,13 mg/dl (0,75-1,32 mg/dL). Existia um pico monoclonal na região γ significando a presença de uma proteína anômala que migra na faixa γ . Sorologias para hepatite B, C, HIV eram negativas. Uma radiografia de íliaco direito mostrava lesões osteoblásticas associada com lesões líticas.

Com base nos achados de presença de pico monoclonal na eletroforese de proteína, clínica típica de polineuropatia, plasmocitoma anterior tratado, lesão cutânea e hipotireoidismo foi estabelecido o diagnóstico de POEMS. Creditou-se, ainda, a esta doença a presença de fenômeno de Raynaud e trombocitose.

A paciente foi tratada com reposição de hormônio tireóideo (levotiroxina - 50 μ g/dia), prednisona 40mg/dia em doses decrescentes e carbamazepina em doses crescentes até 400 mg/dia além de fisioterapia. Houve melhora dos sintomas e a paciente passou a deambular com auxílio de bengalas. Permanece em acompanhamento do plasmocitoma em hospital especializado.

DISCUSSÃO

A síndrome de POEMS é uma anomalia multissistêmica rara, a qual pode levar muitos anos para se manifestar completamente (1). Incide preferentemente em homens, na faixa etária dos 50 anos, e é conhecida como doença de *Crow-Fukase*, nomenclatura esta da primeira vez em que foi descrita por Crow em 1956 (1). Em 1980, a sigla POEMS foi proposta por *Bardwick et al* (1) para descrever 5 características: polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal e alterações cutâneas. A combinação de sinais e sintomas nesta síndrome pode ser bastante complexa e de difícil reconhecimento.

Embora a etiologia seja considerada desconhecida, sabe-se que a superprodução tanto de citocinas pró-inflamatórias como do VEGF são a causa de aumento de permeabilidade vascular, neovascularização, microangiopatia, polineuropatia, leucocitose e trombocitose (6). O local de produção dessas citocinas é debatido. O VEGF, que é um potente indutor de permeabilidade vascular, parece se originar das células plasmáticas e de plaquetas (7).

O diagnóstico de POEMS é feito pela presença dos dois critérios maiores (2,8,9): (a) discrasia plasmocitária e (b) polineuropatia, acompanhadas de pelo menos um dentre os vários critérios menores (organomegalia, endocrinopatia, presença de gamopatia monoclonal, alterações cutâneas) (1,2). No caso da paciente descrita foram encontradas a polineuropatia, discrasia plasmocitária com gamopatia monoclonal, hipotireoidismo (endocrinopatia) e lesão de hiperpigmentação.

Na polineuropatia, que é do tipo inflamatória e desmielinizante, o envolvimento sensorial faz parte das primeiras manifestações da doença: parestesias e sensação de esfriamento, inicialmente em membros inferiores, são os sintomas predominantes da neuropatia (2). Segue-se o envolvimento motor o que causa fraqueza distal, simétrica e progressiva podendo confinar o paciente à cadeira de rodas (2). Biópsia de nervo sural tem demonstrado degeneração axonal, edema endoneural e perda de fibras mielinizadas (1). Os *vasa nervorum* das fibras afetadas podem demonstrar alta expressão de VEGF (10). Depósitos de imunoglobulina, semelhantes às que causam o pico monoclonal também tem sido identificadas localmente (11).

As organomegalias relatadas são hepatomegalia, esplenomegalia e/ou linfadenopatia e são encontradas em 70% dos

casos (8). O aumento de volume destes órgãos é, em geral, discreto e em raros casos em que foram feitas biópsias de fígado encontraram-se alterações reativas não específicas (12).

As endocrinopatias aparecem em dois terços dos casos, sendo comum o diabetes mellitus e o hipotireoidismo (6,8). Hipogonadismo e ginecomastia também têm sido descritos assim como casos de insuficiência adrenal (8,13).

O aparecimento de gamopatia monoclonal (proteína M), também fundamental para o diagnóstico, é decorrente da produção de formas imaturas de plasmócitos. O tipo de cadeia leve mais encontrado é sempre o lambda (fragmento de cadeia leve de imunoglobulina) sendo que os de cadeia pesada podem ser IgA, IgG e IgM (14).

As lesões ósseas são predominantemente osteoescleróticas, mas podem assumir características mistas com lesões líticas em até metade dos casos (2) como foi o encontrado na paciente descrita.

As lesões osteoescleróticas podem ser únicas ou múltiplas e frequentemente são de pequeno tamanho sendo interpretadas erroneamente como esclerose óssea benigna (2).

Já as lesões de pele encontradas são hiperpigmentação, hipertricoso e espessamento da pele, sendo visto, também, o fenômeno de *Raynaud* (15).

Outros achados relevantes são a proteinorraquia presente em 100% dos pacientes, a trombocitose (50%) e a perda ponderal acima de 5kg (37%) (15).

O diagnóstico diferencial deve ser feito com mieloma múltiplo, amiloidose, macroglobulinemia de *Waldenström*, gamopatias monoclonais de significado incerto e crioglobulinemias (2). No tratamento inclui-se a radioterapia para as lesões ósseas localizadas, e se disseminadas, a quimioterapia pode ser necessária, usualmente feita com melfalan e prednisona (2).

CONCLUSÃO

Apesar de essa síndrome ser considerada rara, o reconhecimento desta associação pelo médico atendente é de extrema importância, devido a gravidade da discrasia plasmocitária associada. Um diagnóstico precoce pode ser fundamental para sobrevida do paciente.

Referências

- Pinto Neto Jorge V. Síndrome de POEMS (mieloma osteoesclerótico). Rev. Bras. Hematol. **Hemoter.** 2007 ; 29(1): 98-102.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ et al. POEMS Syndrome: definitions and long term outcome. **Blood** 2003; 101: 2496-506
- Scarlato M, Previtali SC, Carpo M et al. Polyneuropathy in Poems Syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. **Brain** 2005; 128:1911-20.
- Soubrier M, Sauron C, Souweine B et al. Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome. **Am J Kidney Dis** 1999;34:633-8
- Hitoshi S, Suzuki K, Sakuta M. Elevated serum interleukin 6 in POEMS syndrome reflects the activity of disease. **Inter Med** 1994; 33; 583-7
- Gherardi RK, Belec L, Soubrier M et al. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome **Blood** 1996;87:1458- 65.
- Endo L, Mitsui T, Noshino M et al. Diurnal fluctuation of edema synchronized with plasma VEGF concentration in a patient with POEMS syndrome **Inter Med** 2002; 41:1196-8.
- Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. **Mayo Clin Proc** 2007; 82:836-42
- Abe D, Nakaseko C, Takeuchi M, et al. Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin lambda light chain germline in POEMS syndrome. **Blood** 2008; 112:836.
- Scarlato M, Previtali SC, Carpo M et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. **Brain** 2005; 128:1911-20.
- Sung JY, Kuwabara S, Ogawara K et al. Patterns of nerve

- conduction abnormalities in POEMS syndrome. **Muscle Nerve** 2002; 26:189-93.
12. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. **Am J Med** 1994;97:543- 53.
13. Shigiri M, Iwashina M, Imai T et al. Abnormal FSH hypersecretion as an endocrinological manifestation of POEMS syndrome. **Endocrin J** 1998;45:131-4.
14. Abe D, Nakaseko C, Takeuchi M et al. Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin lambda light chain germline in POEMS syndrome. **Blood** 2008;112:836-9.
15. Singh D, Wadhwa J, Kumar L, et al. POEMS syndrome: experience with fourteen cases. **Leuk Lymphoma**. 2003; 44:1749-52.

Recebido em: 03-03-2013

Revisado em: 06-03-2013

Aceito em: 09-03-2013

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Thelma L Skare

Rua João Alencar Guimarães 796

80310420 Curitiba PR

ARTIGO ORIGINAL

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE FOSFATASE ALCALINA E ATIVIDADE CLÍNICA E INFLAMATÓRIA DAS ESPONDILOARTRITES

ASSOCIATION BETWEEN ALKALINE PHOSPHATASE SERUM LEVELS AND SPONDYLOARTHRITIS CLINICAL AND INFLAMMATORY ACTIVITY

ERIKA YUMI SAKAMOTO*
PRISCILA NUNES SILVA MOROSINI*
THELMA L SKARE*

Descritores: Espondiloartrites, fosfatase alcalina, sacroileite
Key words: Spondyloarthropathies, alkaline phosphatase, sacroiliitis

Resumo

Introdução: As espondiloartropatias são doenças reumáticas inflamatório-crônicas caracterizadas por erosões ósseas, formação de osso novo e anquilose da coluna vertebral. O peso dessas doenças é determinado pelo grau de inflamação aguda no esqueleto axial, caracterizado por dor, e pela neoformação óssea. **Objetivos:** O presente estudo verificou a prevalência de aumento da fosfatase alcalina em pacientes com diferentes formas de espondiloartropatias e a associação do nível de fosfatase alcalina sérica com variáveis clínicas e demográficas, valores de VHS, PCR, BASMI, BASDAI e BASFI em pacientes com espondiloartrites. **Método:** Estudo transversal observacional no qual foram investigados 67 pacientes com espondiloartrite bem como a pesquisa das características clínicas, BASDAI, BASFI, BASMI, dosagem de VHS, PCR e fosfatase alcalina sérica. **Resultados:** A fosfatase alcalina variou de 45 a 198 mg/dL (mediana de 79). Quando comparados com os níveis de fosfatase alcalina as seguintes variáveis não apresentaram significância: gênero ($p=0,57$), categorias de espondiloartropatias ($p=0,08$), presença de uveíte ($p=0,55$) e artrite periférica ($p=0,73$), uso de anti-inflamatórios não hormonais ($p=0,29$), metotrexate ($p=0,48$) e anti TNF-alfa ($p=0,71$), BASFI ($p=0,60$), BASMI ($p=0,15$), BASDAI ($p=0,90$), VHS ($p=0,64$, mediana de 8,5) e PCR ($p=0,15$, mediana de 5). Foi observado tendência de correlação dos níveis de fosfatase alcalina com o uso de sulfasalazina ($p=0,06$) e o tempo de doença ($p=0,09$, mediana de 10 anos). A presença de sacroileíte mostrou correlação com níveis altos de fosfatase alcalina ($p=0,01$). **Conclusão:** Em 9,8% dos casos o nível de fosfatase alcalina estava alto. O aumento verificado não se associou com o tipo de espondiloartrite. Também não houve associação com VHS, proteína C reativa, BASDAI, BASFI, BASMI. O nível de fosfatase alcalina sérica foi mais alto nos pacientes com sacroileíte **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1542-1547.**

Abstract

Introduction: The spondyloarthropathies are chronic inflammatory rheumatic diseases characterized by bone erosions, new bone formation and ankylosis of the spine. The burden of these diseases is determined by the degree of acute inflammation in the axial skeleton, characterized by pain, and new bone formation. **Objectives:** The present study examined the prevalence of elevated alkaline phosphatase in patients with different forms of spondyloarthropathies and if the level of serum alkaline phosphatase guard association with clinical

and demographic variables, values of ESR, CRP, BASMI, BASDAI and BASFI in patients with spondyloarthropathies.

Method: This is a cross-sectional study in which we investigated 67 patients with spondyloarthritis research and clinical characteristics, BASDAI, BASFI, BASMI, measurement of ESR, CRP, and serum alkaline phosphatase. **Results:** Alkaline phosphatase ranged from 45 to 198 mg / dl (mean 79). When compared with the levels of alkaline phosphatase, the following variables not significant: gender ($p = 0.57$), categories of spondyloarthropathies ($p = 0.08$), presence of uveitis ($p = 0.55$) and peripheral arthritis ($p = 0.73$), use of anti-inflammatory drugs ($p = 0.29$), methotrexate ($p = 0.48$) and anti-TNF alpha ($p = 0.71$), BASFI ($p = 0.60$), BASMI ($p = 0.15$), BASDAI ($p = 0.90$), ESR ($p = 0.64$, median 8.5) and CRP ($p = 0.15$, median 5). We observed a tendency of correlation between the levels of alkaline phosphatase with the use of sulfasalazine ($p = 0.06$) and duration of disease ($p = 0.09$, median, 10 years). The presence of sacroiliitis was correlated with high levels of alkaline phosphatase ($p = 0.01$). **Conclusion:** In 9.9% of patients the alkaline phosphatase was high. The enzyme level was not associated with the type of spondyloarthropathies. There was no association with ESR, CRP, BASDAI, BASFI, BASMI or type of spondyloarthritis Patients with sacroiliitis had higher levels of alkaline phosphatase. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1542-1547.**

INTRODUÇÃO

As espondiloartropatias englobam um conjunto de seis doenças reumáticas, sendo elas: espondilite anquilosante (EA), artrite psoriática (APso), artrite reativa (ARe), artropatia das doenças inflamatórias intestinais (ADII), espondiloartropatia indiferenciada (EAPI), espondiloartropatia juvenil (EAP juvenil) (1). Constituem um grupo de doenças reumáticas de origem imunológica com padrão familiar que afetam predominantemente o esqueleto axial, podendo também acometer articulações periféricas e enteses, principalmente de membros inferiores (2).

A EA é uma doença inflamatório-crônica que acomete preferencialmente a coluna vertebral, podendo evoluir com rigidez e limitação funcional progressiva do esqueleto axial (coluna em bambu). Tem início entre a segunda e quarta década de vida com prevalência em indivíduos do sexo masculino, de cor branca e geneticamente relacionado com HLA-B27 positivos (3). Além do comprometimento do esqueleto axial, o indivíduo com EA pode ter como outros sintomas: artrite periférica assimétrica, entesites (principalmente em região de calcâneo) e, ainda, comprometimentos cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal,

*Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: tskare@onda.com.br.

renal e oftalmológico (4,5).

A patogênese da EA ainda não está bem esclarecida, porém estudos comprovam que há uma forte correlação genética com o aparecimento da doença. A associação genética observada é com o grupo de moléculas do complexo de histocompatibilidade maior (MHC), especificamente o antígeno humano leucocitário-B27 (HLA-B27) (5). Estima-se que a sua contribuição para o aparecimento da EA fique entre 20 e 40%. O HLA-B27 é um MHC classe I codificado no cromossomo 6 e é expresso em todas as células do corpo, porém é predominante em células apresentadoras de antígeno. Apesar de ser frequente a positividade do HLA-B27 em pacientes com EA, estima-se que só 5% das pessoas com HLA-B27 positivo manifestarão a doença. Isso porque existem vários subtipos de HLA-B27, sendo o B*2705 o mais associado com a EA (5).

Essa doença crônica inflamatória é caracterizada por erosões ósseas, formação de osso novo e anquilose da coluna vertebral. O peso da doença é determinado pelo grau de inflamação aguda no esqueleto axial, caracterizado por dor, e pela neoformação óssea causando uma redução da mobilidade da coluna. Os mecanismos que conduzem a neoformação óssea e a ligação entre a inflamação e formação de osso novo são mal compreendidos, mas é uma questão de intensa discussão. A imunohistoquímica (1) de pacientes com EA mostra agregados de células mononucleares, destruição da cartilagem, alta densidade de microvasos e aumento da atividade osteoclástica nos locais de inflamação aguda. Considerando a neoformação óssea verificou-se o aumento dos osteoblastos nas articulações. Apesar disso, há um contínuo debate se a neoformação é uma resposta fisiológica ao dano local causado pela inflamação ou se é resultado de uma remodelação óssea anormal excessiva (1).

Para avaliar o prognóstico, a atividade da doença e a patogênese da EA são usados biomarcadores, exames de imagem, e questionários. Os biomarcadores utilizados comumente são a velocidade de hemossedimentação (VHS), e a proteína C reativa (PCR). Tais biomarcadores normalmente aparecem elevados em situações com atividades inflamatórias em geral, sendo encontrados também na EA em atividade. Porém, por não serem marcadores específicos da EA e por apresentarem resultados variáveis, não são considerados bons marcadores de atividade inflamatória nesta doença (6). No que se refere a exames de imagem, a radiografia apresenta sensibilidade inferior à tomografia computadorizada e à ressonância magnética, não demonstrando alterações precoces. Entretanto a radiografia ainda é considerada a melhor forma de avaliação das articulações sacroilíacas, pois apresenta baixo custo, possui critério de classificação bem estabelecido e é utilizada na maioria dos estudos epidemiológicos, garantindo comparabilidade entre os resultados (1). Entretanto, exames de imagens são úteis no diagnóstico não tendo relevância na determinação da atividade da doença, salvo pela presença de edema ósseo à ressonância magnética - que é um exame dispendioso e de difícil repetição para que se possa fazer um acompanhamento adequado da atividade inflamatória.

Outro marcador que pode aumentar em uma variedade de doenças reumáticas inflamatórias é o nível sérico de fosfatase alcalina (ALP). Esta é um marcador sérico que avalia atividade dessa enzima a nível ósseo, hepático e intestinal. É uma ectoenzima, ou seja, está localizada na superfície externa da célula onde exerce sua atividade (7). Nas espondiloartropatias, uma doença marcante pela neoformação óssea, interessa a forma óssea dessa enzima. O significado do aumento da fosfatase alcalina nesse contexto é desconhecido, mas acredita-se que possa resultar de uma simples reação inespecífica a um processo inflamatório na atividade da EA (8).

Para avaliar a EA são utilizados os seguintes questionários: *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI). O BASFI

consiste em questões que avaliam o grau de limitação funcional imposto pela doença. Consiste de dez questões, sendo oito associadas à capacidade funcional dos pacientes e duas que avaliam a capacidade de integração do paciente nas atividades da vida diária. O BASDAI é um instrumento de avaliação da atividade da EA. Este consiste de seis perguntas que avaliam cinco sintomas: fadiga, dor na coluna, dor e inflamação articular (exceto coluna), áreas de dor à palpação e rigidez matinal. O BASMI é uma avaliação física do paciente que envolve a mobilidade da coluna espinal, englobando a avaliação: rotação cervical, teste de Schober modificado, flexão espinal lateral, distância parede-tragus, distância máxima intermaleolar (4).

A EA tem impacto significativo na capacidade laborativa dos pacientes. Como consequência existe comprometimento da renda e da auto-estima do indivíduo, além de custos significativos para a sociedade (9). O tratamento correto das espondiloartropatias necessita uma abordagem multidisciplinar em que se inclui estratégias medicamentosas especialmente as novas terapias biológicas (10). Entretanto as espondiloartrites são doenças reumáticas crônicas que, para serem devidamente tratadas, devem ter uma correta avaliação do grau de atividade e da capacidade funcional de seu portador, de maneira individual, já que a história natural da doença pode cursar com flutuações durante o seu curso evolutivo (3). Como visto até o momento, não existem bons marcadores séricos de atividade da doença, e pelo seu aspecto subjetivo torna-se difícil quantificar e mensurar baseando-se apenas em alguns parâmetros clínicos e laboratoriais. É neste contexto que a utilização da dosagem sérica da fosfatase alcalina pode oferecer alguma informação, propondo-se para esclarecimento do seu real valor, o presente estudo.

O presente trabalho teve por objetivos: (a) verificar a prevalência de aumento da fosfatase alcalina em pacientes com diferentes formas de espondiloartropatias; (b) verificar se o nível de fosfatase alcalina sérica guarda associação com variáveis demográficas e clínicas, valores de VHS e Proteína C Reativa, BASMI, BASDAI e BASFI em pacientes com espondiloartrites.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal observacional. Foram convidados a participar todos os pacientes com diferentes formas de espondiloartrites em tratamento no ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) um total de 67 pacientes. Tinham idade acima de 18 anos e preencheram os critérios ESSG (Grupo Europeu para Estudo de Espondiloartrites) (1).

Mulheres grávidas, hepatopatas e paciente com enzimas hepáticas alteradas, foram excluídos. Após explicação e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram submetidos ao preenchimento de questionário, onde constavam os dados demográficos de características clínicas da doença, BASDAI, BASFI e BASMI (4). Em seguida, foram coletados 5 ml de sangue venoso para dosagem de VHS, Proteína C Reativa e fosfatase alcalina. A fosfatase alcalina foi dosada e o seu valor normal varia entre 26 e 126 U/L. A VHS foi dosada pelo método de *Westergreen* sendo considerado o valor normal variando conforme faixa etária e gênero. Homens menores de 50 anos ficam com o VHS entre 0 e 15mm, homens com mais de 50 variam o VHS entre 0 e 20mm; mulheres com menos de 50 anos variam o VHS entre 0 e 20mm e com mais de 50 anos o valor fica entre 0 e 30mm; em crianças os valores de VHS ficam entre 0 e 10mm. A proteína C reativa foi dosada por métodos de química seca, sendo normal o valor menor que 5mg/L.

Os dados obtidos foram agrupados em tabelas de frequência e contingência. Para medidas de tendência central utilizou-se a média e desvio padrão (DP), para dados de distribuição gaussiana e a mediana e intervalos interquartis (IIQ), para os dados de distribuição não gaussiana. Para análise de associação dos dados nominais utilizou-se os testes de: qui-quadrado

e de Fisher; e para os de dados numéricos usou-se t de Student não pareado (dados gaussianos) e Mann Whitney (dados não gaussianos) e Kruskal Wallis. Estudos de correlação foram feitos pelo teste de Spearman. A significância adotada foi de 5%. Os cálculos foram feitos com a ajuda do software Gaph Pad Prism versão 4.0.

RESULTADOS

1. Análise descritiva da amostra

Foram obtidos 67 pacientes, sendo excluídos 16 pacientes por dados de coletas incompletos. Estudaram-se 51 pacientes dentre os quais 62,74% homens e 37,25% mulheres, com idade entre 20 e 67 anos (média de 45,9±10,67 anos).

O tempo de duração de doença variou entre 1 e 44 anos (mediana de 10 anos; IIQ 5 a 20 anos). A idade média de diagnóstico foi de 39,9±11,9 anos, variando de 15 a 62 anos. Dentre as categorias das espondiloartropatias, foi subdividida a amostra estudada da seguinte forma: 17,64% com espondiloartropatia indiferenciada; 66,66% com espondilite anquilosante; 3,92% espondiloartropatia associada com a doença inflamatória intestinal; 1,96% com artrite reativa, 9,8% artrite psoriática.

Na análise dos medicamentos utilizados pelos pacientes, 49,01% utilizavam antiinflamatórios não hormonais (AINH), 15,68% utilizavam metotrexate (MTX), 35,29% sulfassalazina e 33,33% faziam uso de anti-TNF.

Dos achados clínicos 17,64% apresentaram artrite periférica, 31,37% uveíte, 5,88% doença inflamatória intestinal (2 com Crohn e 1 com retocolite ulcerativa), 66,66% com sacroileíte, 9,80% psoríase (4 em pele e 1 nas unhas), não foram encontrados pacientes que apresentaram tendinites.

Dos achados laboratoriais o VHS variou de 1 a 84 mm (mediana de 8,5; IIQ de 2,7 a 22); o PCR variou de 0,42 a 53 mg/L (mediana de 5; IIQ de 3 a 9) e fosfatase alcalina variou de 45 a 198 mg/dL (mediana de 79; IIQ 63 a 98). Existiam 5/ 51 (9,8%) pacientes com valores de fosfatase alcalina acima do normal. No que se refere aos resultados dos índices aplicados observou-se que o BASMI ficou entre 1 a 9 (mediana de 4,2; IIQ de 1,3 a 6,6), o BASFI de 0 a 9,5 (mediana de 4,9; IIQ de 1,3 a 6,6) e o BASDAI de 0 a 9 (mediana de 4,2; IIQ 2,2 a 6,0).

2. Estudo da fosfatase alcalina em relação às variáveis clínicas

O estudo da fosfatase alcalina foi dividido de acordo com o gênero e com as categorias de espondiloartropatias, de acordo com os achados clínicos e com uso dos medicamentos analisados.

De acordo com o gênero, as mulheres apresentaram a fosfatase alcalina mínima de 52 a máxima de 152 (mediana de 76,9; IIQ 62 a 90). Os homens apresentaram a fosfatase alcalina mínima de 45 e máxima de 198 (mediana de 64; IIQ 63,2 a 101). Sendo assim, de acordo com a associação de Mann Whitney, a relação das variáveis gêneros e fosfatase

alcalina não apresentaram significância (p=0,57) como pode se observado na figura 1.

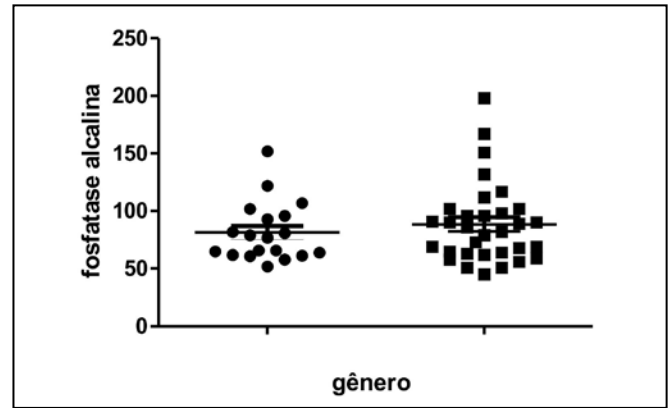


Figura 1- Valores de fosfatase alcalina de acordo com o Gênero. Amostra de 51 pacientes com espondiloartrite.

De acordo com as categorias das espondiloartropatias, os pacientes com EA tiveram os limites de fosfatase alcalina variando de 45 a 198 mg/dL (mediana 82; IIQ 66 a 109,5); com artrite psoriática os limites variaram de 56 a 102 mg/dL (mediana 86; IIQ 57,5 a 96,5); com espondiloartropatia indiferenciada a fosfatase variou entre 52 a 90 mg/dL (mediana 62; IIQ 59,5 a 85,5) e nos pacientes com DII os limites estiveram entre 51 a 90 mg/dL (mediana 65; IIQ 51 a 90). O teste de Kruskal Wallis não revelou significância entre os níveis de fosfatase alcalina e as categorias das espondiloartropatias (p=0,08) embora os níveis de fosfatase alcalina em APso e EA fossem maior dos que os encontrados em DII e espondiloartrite indiferenciada conforme pode ser visto na figura 2.

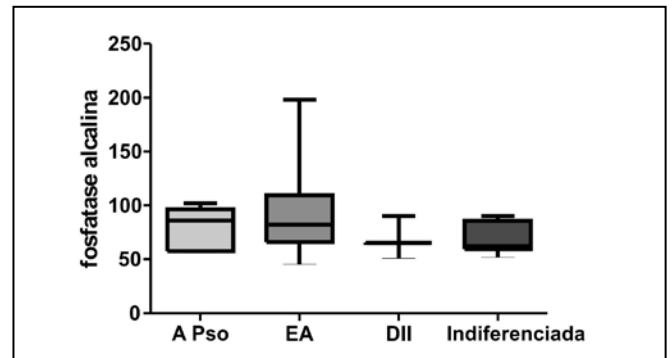


Figura 2 - Distribuição dos valores de fosfatase alcalina conforme o subtipo de espondiloartrite (N=51)

Os níveis de fosfatase alcalina foram avaliados de acordo com as manifestações clínicas mais prevalentes, a saber: sacroileíte, uveíte e artrite periférica sendo encontrados os dados da tabela 1

	Fosfatase alcalina Com	Fosfatase alcalina sem	p
Uveíte	52 a 118 Mediana de 77,0 IIQ de 65,2 a 118	45,0 a 167,0 Mediana de 79,0 IIQ de 62,0 a 98,0	0,55 Mann Whitney
Sacroileíte	45 a 198 Mediana de 81,5 IIQ de 65,7 a 108,3	51 a 102 Mediana de 65,0 IIQ de 58,0 a 89,5	0,01 Mann Whitney
Artrite periférica	45 a 167 Mediana de 76,9 IIQ de 62,1 a 102,0	51 a 198 Mediana de 81,5 IIQ de 62,7 a 99	0,73 Mann Whitney

Tabela 1 - Níveis de fostafase e variáveis clinica de acordo com a clínica

A associação dos níveis de fosfatase alcalina com o uso dos medicamentos analisados pode ser vista na tabela 2, onde se observa que não houve diferenças desta enzima de

acordo com o perfil de tratamento, embora os usuários de sulfassalazina demonstrassem uma tendência para níveis mais baixos.

	Valor da fosfatase alcalina Com	Valor da fosfatase alcalina sem	P
Anti-inflamatórios não hormonais	45 a 167 Mediana de 89 (IIQ de 63,0 a 104,5)	51 a 198 Mediana de 69,0 (IIQ de 62,7 a 96,0)	0,29 <i>Mann Whitney</i>
Metotrexate	51 a 102 Mediana de 74 (IIQ de 59,5 a 96,25)	45 a 198 Mediana de 79 (IIQ de 64,0 a 102,0)	0,48 <i>Mann Whitney</i>
Sulfassalazina	45 a 122 Mediana de 67 (IIQ de 63,5 a 83,2)	51 a 198 Mediana de 89,0 (IIQ de 62,5 a 104,5)	0,06 <i>Mann Whitney</i>
Anti TNF-alfa	45 a 198 Mediana de 82 (IIQ de 62,5 a 112,0)	52 a 167 Mediana de 77,5 (IIQ de 63,5 a 96,5)	0,71 <i>Mann Whitney</i>

Tabela 2 - Níveis de fosfatase alcalina de acordo com uso de medicamentos em 51 pacientes com espondiloartrites

As variáveis demográficas e os índices de função, inflamação e métricos foram correlacionados e associados com

os níveis de fosfatase alcalina através do teste de *Spearman*, conforme pode ser visto na tabela 3.

	R de Spearman	95% IC	P
Idade	0,04377	"-0.2426 to 0.3231"	0,7604
Tempo de doença	0,2332	"-0.05367 to 0.4846"	0,0995
Idade ao diagnóstico	0,04821	"-0.2384 to 0.3271"	0,7369
BASFI	0,07506	"-0.2128 to 0.3510"	0,6006
BASMI	0,2018	"-0.08650 to 0.4589"	0,1556
BASDAI	-0,01686	"-0.2988 to 0.2678"	0,9065
VHS	0,06573	"-0.2218 to 0.3427"	0,6467
PCR	-0,007768	"-0.08650 to 0.4589"	0,1556

Tabela 3 - Estudos de correlação das variáveis demográficas, índices de atividade, métricos e funcionais com os níveis de fosfatase alcalina em 51 pacientes com espondiloartrites

BASFI= Bath Ankylosing Spondylitis functional index
 BASMI= Bath Ankylosing Spondylitis metrologic index
 BASDAI= Bath Ankylosing Spondylitis Disease activity index
 VHS=velocidade de hemossedimentação
 PCR=proteína C reativa

3. Estudo da fosfatase alcalina no subgrupo dos pacientes com espondilite anquilosante

Foram obtidos 33 pacientes com EA, dentre os quais 66,66% eram homens e 33,33% mulheres. A associação da fosfatase alcalina e do gênero masculino com EA foi de 45 a 198 (mediana de 69; IIQ 67 a 113,3), e do gênero feminino foi de 64 a 152 (mediana de 81; IIQ 66 a 107). A relação entre gênero e fosfatase alcalina, em paciente com EA, não apresentou significância ($p=0,86$).

Dos achados clínicos, a uveíte esteve presente em 36,36% dos pacientes com EA, tendo o nível de fosfatase alcalina variando entre 63 a 198 (mediana de 77; IIQ 66,5 a 120,8) e nos pacientes com espondilo e sem uveíte os níveis de fosfatase foram de 45 a 167 (mediana de 87,5; IIQ 65,5 a 105,8), não apresentando significância ($p=0,87$) entre a uveíte em pacientes com EA e os níveis de fosfatase alcalina. Já a presença de artrite periférica em pacientes com EA foi de 18,18%, com os níveis de fosfatase variando de 45 a 167 (mediana de 72,5; IIQ 60 a 133,3), e os pacientes sem esse achado variaram entre 51 a 198 (mediana de 93; IIQ 68 a 107), não havendo significância ($p=0,62$) entre o achado de artrite periférica nos pacientes com EA e os níveis de fosfatase alcalina.

As variáveis demográficas e os índices de função, inflamação e métricos nos pacientes com EA foram associados com os níveis de fosfatase alcalina através do coeficiente de correlação de *Spearman*, com intervalo de confiança de 95%.

Os índices de inflamação (BASDAI, VHS e PCR), não tiveram significância com os níveis de fosfatase alcalina. Para o BASDAI a correlação de *Spearman* foi de 0,06331 (IC 95%, -0,2960 a 0,4069; $p=0,72$). O VHS apresentou *Spearman* de -0,009219 (IC 95%, -0,03607 a 0,3446; $p=0,95$). A correlação com a PCR foi de -0,1045 (IC 95%, -0,4410 a 0,2577; $p=0,56$).

O índice de função (BASFI) teve uma correlação de *Spearman* de 0,1142 (IC 95%, -0,2485 a 0,4488; $p=0,52$), não mostrando significância.

O BASMI, índice métrico, apresentou uma correlação de *Spearman* de 0,099; (IC 95%, -0,2620 a 0,4372; $p=0,57$), não obtendo significância.

Dentre as variáveis demográficas, nenhuma apresentou significância. Para a idade a correlação de *Spearman* foi de 0,05953 (IC 95%, -0,2994 a 0,4037; $p=0,74$). Já o tempo de doença a correlação foi de -0,07659 (IC 95%, -0,4180 a 0,2838; $p=0,67$). Quanto à idade do diagnóstico a correlação foi de 0,1595 (IC 95%, -0,2047 a 0,4849; $p=0,37$).

DISCUSSÃO

O estudo de biomarcadores é um ponto muito importante de pesquisa em espondiloartropatias. Os biomarcadores mais utilizados na prática clínica para avaliar a atividade da doença são VHS e PCR, mas estes testes são de baixa sensibilidade e especificidade (12). O metabolismo ósseo pode ser avaliado por medição urinária da piridinolina (PYD) e desoxipiridinolina (Dpyd) e dosagem sérica de ALP. Existem dois momentos importantes na formação do osso. No primeiro, os osteoblastos produzem matriz óssea através do colágeno tipo I, osteocalcina, proteoglicanos e ALP. Esses componentes sofrem modificações pós-traducionais e são segregados a partir de osteoblastos. No segundo momento ocorre mineralização da subestrutura de colágeno. Estes compostos, PYD, Dpyd e ALP, são liberados para a circulação durante a remodelação óssea e são detectáveis em amostras de sangue e urina (13).

Partindo-se do princípio que todos os processos inflamatórios das ES são seguidos de neoformação óssea, no estudo presente procurou-se avaliar o papel da fosfatase alcalina como marcador de atividade ou gravidade da doença. Nele foram estudadas as associações dos níveis dessa enzima com provas de atividade inflamatória como VHS e PCR e com medidas clínicas dessa atividade (BASDAI) não sendo obtida significância. Este mesmo achado foi observado por *Sheehan*

et al (7) que estudaram marcadores inflamatórios da atividade da doença (VHS e PCR) e ALP. Em contrapartida o estudo de *MacDonald et al* (14), que utilizou o PYD e Dpyd como marcadores de reabsorção óssea, apresentou correlação dos altos níveis desses marcadores com a atividade da doença medida através da PCR. *M.Park et al* (15) em seu estudo verificaram que os níveis dos marcadores de reabsorção óssea como o peptídeo urinário C-terminal de colágeno tipo I (CTX-I) refletem o aumento da atividade da doença em EA.

Essas conclusões nos levam a considerar que a ALP não parece ser um bom marcador para correlação com a atividade da doença, tendo em vista que outros marcadores, como PYD, Dpyd e CTX-I, vem mostrando melhores resultados. Apesar dessa consideração, houve ainda uma pesquisa que não mostrou correlação significativa entre a atividade da doença e os seguintes marcadores de reabsorção: ALP, fosfatase alcalina óssea (BALP), PYD e Dpyd (13). Esse conflito nos sugere que são necessários mais estudos sobre os marcadores de reabsorção óssea no que diz respeito à investigação da atividade da doença.

As espondilartropatias são doenças de caráter crônico e progressivo, que na ausência de tratamento podem evoluir com formação da postura em esquiador e rigidez axial e, por isso o tempo de doença é relevante na avaliação desses pacientes. Neste trabalho o tempo de doença foi relacionado com os níveis da ALP, não apresentando significância, apenas uma tendência ($p=0,09$). Essa tendência pode ser justificada pela hipótese de que o início da doença esteja marcado por uma fase mais inflamatória e com o passar do tempo exista uma predominância da neoformação óssea. O estudo de *N. Yilmaz et al* (13) não encontrou significância entre os níveis de ALP e o tempo de duração da doença.

O anti-TNF tem sido uma das terapias de escolha na EA, isso porque é capaz de diminuir o infiltrado inflamatório, e consequentemente melhorar os sintomas e a qualidade de vida desses pacientes (16). Todavia existe a preocupação que o sucesso desse tratamento esteja relacionado com a indução da neoformação óssea. Uma pesquisa feita por *H. Appel et al* (17) mostrou aumento dos níveis da ALP óssea nos pacientes em terapia com anti-TNF, refletindo a neoformação e o reparo da inflamação dos tecidos. Ainda nesse mesmo estudo a análise da coorte de pacientes tratados com adalimumabe, mostrou aumento da ALP óssea significativo durante 36 a 52 semanas de tratamento (17). Assim sendo, alguns autores (18) afirmaram que o uso de anti-TNF, apesar de diminuir os sintomas da inflamação, induz a progressão da anquilose.

No presente estudo, dentro da análise das variáveis medicamentosas, houve uma tendência na correlação entre a ALP e os pacientes em uso terapêutico de sulfasalazina ($p=0,06$). Foi encontrada nessa correlação uma diminuição dos níveis de ALP, sugerindo um fator protetor desse medicamento em relação a anquilose. As sulfas não costumam ser o medicamento de escolha para as espondiloartropatias com envolvimento axial, sendo usada apenas naquelas com envolvimento periférico. Isso acontece porque apresentam pouca melhora da dor axial e outros sintomas da coluna. Pode-se especular que a consequência disso, ou seja da sustentação da fase inflamatória talvez esteja associada com consequente diminuição da fase de remodelação óssea.

O presente estudo apresentou significância na correlação dos níveis de ALP e a presença da variável clínica sacroileíte ($p=0,01$). Houve aumento dos níveis de ALP em pacientes com sacroileíte. Não foram encontrados outros estudos correlacionando essas variáveis, sendo este achado uma contribuição dos autores para o conhecimento na área e para fundamentação de estudos futuros das espondiloartropatias.

CONCLUSÃO

Houve aumento da fosfatase alcalina em 9,8% dos pacientes

com espondiloartrite. O nível de fosfatase alcalina sérica guardou associação com a variável clínica sacroileíte, tendo nesses casos um aumento sérico. Não houve associação com VHS, proteína C reativa, BASDAI, BASFI e BASMI ou tipo de espondiloartrite. Pacientes com maior tempo de doença tiveram níveis mais altos de fosfatase alcalina.

Referências

1. Bontempo C., Lage R., Ferreira G et al. Avaliação clínica, laboratorial e radiográfica de brasileiros em espondiloartropatias. **Revista Bras Reumatol.** 2006, 46: 238-45.
2. Romero-Sanchez C, Londono J, Avila J et al. Biomarcadores en espondiloartropatias. **Neurosurgical focus** 2008, 1179-1185.
3. Gallinaro A., Ventura C, Degrava P. Espondiloartrites: Análise de uma série brasileira comparada a uma grande casuística ibero-americana. **Rev Bras Reumatol.** 2010, 50: 581-89.
4. Sampaio-Barros P, Azevedo V., Bomfiglioli R. et al. Consenso brasileiro de espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriática, diagnóstico e tratamento - Primeira revisão. **Rev Bras Reumatol.** 47: 2001, 233-42.
5. Shinjo S., Gonçalves R., Gonçalves C.. Medidas de avaliação clínica em pacientes com espondilite anquilosante. Revisão de Literatura. **Rev Bras Reumatol.** 2006, 340-46.
6. Shamji M., Gafaquh M, Tsai E et al. The pathogenesis of ankylosing spondylitis. **Neurosurgical focus.** 2008, 24: E3.
7. Sheehan N., Slavin B., Kind P. et al. Increase serum alkaline phosphatase activity in ankylosing spondylitis. **Annals Rheum Dis.** 1983, 42: 563-65.
8. Vieira, J. Considerações sobre os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo e sua utilidade prática. **Arq Bras Endocrinol & Metabol.** 1999, 43: 415-22.
9. Ferreira A., Alvarenga C., Barcelos G. et al. Espondilite Anquilosante. **Rev Bras Reumatol.** 2008, 48: 243-47.
10. Salvarani, C. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritis associated with inflammatory bowel disease. **World J Gastroenterol** 2009, 15: 2449-55.
11. H Appel, R Maier, C. Loddenkemper et al. Immunohistochemical analysis of osteoblast in zygapophyseal joints of patients with ankylosing spondylitis reveal repair mechanisms similar to osteoarthritis. **J Rheumatol.** 2010, 37: 823-8.
12. Vlam, K. de. Soluble and tissue biomarkers in ankylosing spondylitis. Best practice & research. **Clín Rheumatol.** 2010, 24:671-82.
13. Yilmaz N., Ozaslan J. Biochemical Bone Turnover Markers in patients with ankylosing. **Clin Rheumatol**, 2000, 19: 92-8.
14. MacDonald A., Birkinshaw G., Durham B. Biochemical markers of bone turnover in seronegative spondylarthropathy: relationship to disease activity. **Br J Rheumatol.** 1997, 36: 50-3.
15. Park M., Chung S., Park Y. Bone and cartilage turnover markers, bone mineral density, and radiographic damage in men with ankylosing spondylitis. **Yonsei Med J** 2008, 49: 288-94
16. D. van der Heijde, R Landewé, S. Einstein. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. **Arthritis Rheum.** 2008, 58: 1324-31..
17. Appel H., Janssen L., Listing J. Serum levels of biomarkers of bone and cartilage destruction and new bone formation in different cohorts of patients with axial spondyloarthritis with and without tumor necrosis factor-alpha blocker treatment. **Arthritis Res & Ther.** 2008, 10:5 R. 125.
18. Lories R., Luyten F., de Vlam K. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. **Arthritis Res & Ther** 2009, 11: 221-3.

Recebido em: 04-02-2013

Revisado em: 19-02-2013

Aceito em: 28-02-2013

Conflito de interesses: nenhum

Financiamento: nenhum

Endereço para correspondência:

Thelma L Skare

Rua João Alencar Guimarães, 796

80310420 Curitiba PR

PONTO DE VISTA

A VISÃO DO ENDOCRINOLOGISTA SOBRE AS VARIADAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA HEMOCROMATOSE

THE VIEW OF ENDOCRINOLOGISTS ABOUT CLINICAL DISCLOSURE OF HEMOCHROMATOSIS

FERNANDA GUIMARÃES BIANCHI

Descritores: Hemocromatose, Ferro, Diabetes mellitus, Hipogonadismo
Key words: Hemochromatosis, Iron, Diabetes mellitus, Hypogonadism

Resumo

A Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença autossômica recessiva, em que mutações no gene HFE causam aumento da absorção intestinal do ferro. Ocorrem dois tipos de mutação: a mutação C282Y e a mutação H63D (menos comum). Mais de 80% das pessoas com hemocromatose estabelecida são homocigotas para a mutação C282Y. A frequência da mutação genética é maior entre os norte-europeus e os norte-americanos e, incomum, entre negros e asiáticos americanos. A HH é caracterizada por um aumento no acúmulo de ferro e hemossiderina no fígado, pâncreas, coração, adrenais, pituitária e rins. Nesta revisão o foco é a visão do endocrinologista sobre a hemocromatose, como o acúmulo de ferro está associado a endocrinopatias e como é possível tratar estas condições na hemocromatose. **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1548-1552.**

Abstract

Hereditary hemochromatosis (HH) is an autosomal recessive disease in which mutations in the HFE gene cause increased intestinal absorption of iron. It has two types of mutation: the C282Y mutation and H63D mutation (less common). Over 80% of people with established hemochromatosis are homozygous for the C282Y mutation. The mutation frequency is higher among northern Europeans and North Americans and uncommon among blacks and Asian-american. HH is characterized by an increase in the accumulation of iron and hemosiderin in the liver, pancreas, heart, adrenal, pituitary and kidney.

In this review the focus is the view of the endocrinologist on hemochromatosis, as the iron accumulation is associated with endocrinopathies and how we can treat these conditions in hemochromatosis. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1548-1552.**

INTRODUÇÃO

Hemocromatose hereditária (HH) é uma doença autossômica recessiva. Sua forma mais frequente é a mutação do gene HFE, com 90% dos casos de HH. Como resultado há um aumento da absorção intestinal do ferro, resultando em acúmulo deste metal no organismo. Danos tissulares ocorrem geralmente em indivíduos homocigotas para a mutação, com níveis de ferritina maiores do que 1000 mg/L (1). A elevação da ferritina é um pré-requisito necessário, mas não o suficiente para o diagnóstico da sobrecarga de ferro que pode ser documentada pela biópsia hepática (2).

A hemocromatose hereditária apresenta os seguintes estágios de progressão da doença: predisposição genética sem anormalidades, sobrecarga de ferro sem sintomas, sobrecarga de ferro com sintomas (por exemplo, artrite e fadiga) e sobrecarga de ferro com lesões de órgãos - em particular, a cirrose (2).

O ferro retido na HH é principalmente depositado nas células parenquimais, com acúmulo nas células reticuloendoteliais ocorrendo tardiamente (3). As principais manifestações clínicas encontradas são: alterações da função hepática (75%), fraqueza e letargia (74%), hiperpigmentação da pele (70%), diabetes mellitus (48%), artralgia (44%), impotência masculina (45%) e alterações eletrocardiográficas (31%) (4).

Fatores ambientais, idade, sexo, suplementos vitamínicos, vitamina C, sulfato ferroso, doações de sangue, presença de hepatopatia, obesidade e consumo de álcool contribuem significativamente para a expressão fenotípica da sobrecarga de ferro.

DA FISILOGIA PARA A FISIOPATOLOGIA

A mutação mais comum da HH ocorre no gene localizado no braço curto do cromossomo 6p21.3 o qual tem relação com o HLA (1). Podem ocorrer as seguintes associações de mutações: na C282Y, ocorre substituição da cisteína por tirosina na posição do aminoácido 282; na H63D, a histidina é substituída pelo ácido aspártico na posição 63; e na S65C, há substituição da serina por cisteína na posição 65 (1,2,3).

A mutação C282Y impede a interação entre o gene HFE, com a transferrina e a beta-2-microglobulina, aumentando a absorção do ferro e seu depósito no organismo (4). Os homocigotas para a mutação C282Y apresentam duas vezes mais chance de ter distúrbios hepáticos, com altos níveis de ferritina e início da doença mais precoce do que os heterocigotos e os não atingidos (5,6). Homocigotas para a mutação C282Y têm alto risco de sobrecarga de ferro, representam 82 a 90% dos diagnósticos clínicos de hemocromatose hereditária, sendo mais comum entre caucasianos (7). A prevalência de homocigotia C282Y é de cerca de um caso a cada 200 pessoas, 40 a 60% dos indivíduos afetados são do sexo feminino e 75 a 100% do sexo masculino (8).

Proteínas envolvidas na fisiopatologia da hemocromatose

Proteína HFE: é uma proteína classe-I like do complexo maior de histocompatibilidade que interage com o receptor 1 da transferrina, responsável pela captação do ferro ligado a transferrina. A mutação C282Y causa ruptura da ponte dissulfeto da proteína HFE, o que diminui sua afinidade com a β 2 microglobulina interferindo com o receptor 1 da transferrina e captação do ferro.

A hemojuvelina (HJV): regula a síntese da hepcidina e é expressa no fígado, coração e músculo esquelético.

A hepcidina: é o peptídeo mais importante na regulação do ferro produzido pelos hepatócitos em resposta aos estímulos inflamatórios e ao ferro, o que lhe valeu o título de "hormônio do ferro". Esta descoberta reforça a teoria de que o fígado é o órgão chave no desenvolvimento da hemocromatose (2,4,7,8).

O transtorno de sobrecarga de ferro depende de vários fatores. A maioria das pessoas homocigóticas para a mutação C282Y tem uma expansão progressiva do compartimento de ferro no plasma, refletido pelo aumento da saturação de transferrina, o transportador de ferro no plasma (7,8).

A segunda mutação mais frequente do gene HFE é a H63D (His63Asp). Essa mutação produz uma alteração da proteína HFE, diminuindo sua afinidade de ligação à transferrina. É responsável por formas brandas de HH. A mutação S65C é a terceira mais frequente relacionada à HH de menor gravidade (6,7,8).

Em alguns casos, a expressão da doença não vai além da fase bioquímica (assintomática), mas em mais de metade de todos os homocigotos C282Y, a sobrecarga de ferro no plasma é seguida por uma segunda fase, que envolve a acumulação progressiva de ferro nos tecidos parenquimatosos dos órgãos alvos, anunciado pela elevação dos níveis séricos de ferritina. A taxa de deposição de ferro também é influenciada por vários fatores, incluindo o nível de circulação de hepcidina, o hormônio que regula os níveis plasmáticos de ferro, e a atividade de proteínas envolvidas no metabolismo da heme (por exemplo, hemopexina e haptoglobina) e não heme (5,9). A terceira fase, que ocorre em uma porcentagem limitada de casos é mais comum nos homens do que nas mulheres, manifesta-se por níveis marcadamente elevados de ferritina no soro, juntamente com os sinais e sintomas de insuficiência de órgãos-alvo (2,9). Este resultado está relacionado com os efeitos tóxicos do ferro reduzido ativo, mas é extremamente facilitada por outros insultos citotóxicos e por hipersusceptibilidade ao dano oxidativo e fibrogênese (9).

O ferro da dieta absorvido pelos enterócitos duodenais, sofre redução na membrana apical sendo transportado para o interior da célula por um transportador de metal divalente tipo 1 (divalent metal transporter 1-DMT1) e estocado sob forma de ferritina. A exportação do ferro para o plasma é feita pela ferroportina um transportador basolateral (10). A regulação de cada passo deste complicado mecanismo de captação, internalização e exportação do ferro para o plasma é mediado por sinais que refletem a tensão de oxigênio nos enterócitos, a quantidade de ferro intracelular e a necessidade sistêmica do ferro (10,11,12). A tensão do O₂ no enterócito regula sua absorção através do *transcription factor hypoxia-inducible factor 2α* (HIF-2α) com mudanças subsequentes no DMT1 e ferroportina (13). O enterócito duodenal absorve cerca de 1-2mg/dia de ferro para compensar a perda fisiológica diária deste metal. O ferro absorvido circula ligado a transferrina sendo usado pelas células eritróides precursoras na síntese do heme. Os macrófagos retiram os eritrócitos senescentes da circulação com liberação do ferro do heme para a circulação ou estocagem em ferritina. Os hepatócitos também armazenam o ferro sob a forma de ferritina e também são o local principal de produção da hepcidina. A hepcidina bloqueia a liberação do ferro dos hepatócitos e macrófagos degradando a ferroportina, proteína exportadora de ferro para a circulação (13). Na circulação o ferro liga-se a uma proteína de transporte a transferrina, cuja capacidade de transporte excede a quantidade de ferro plasmática e é usada como avaliação da capacidade fisiológica de células envolvidas no metabolismo do ferro com exceção do macrófago. A regulação da entrada de ferro na célula é feita pelo TfR1 (transferrin receptor 1). Quando a transferrina torna-se altamente saturada o ferro adicional liberado na circulação é captado por um sistema independente da *transferrina non-transferrinbound iron* (NTBI) que transporta ferro para os hepatócitos e cardiomiócitos. O excesso deste meio de transporte do ferro induz estresse oxidativo (13,14,15). Os precursores eritróides são o maior sítio de consumo de ferro e expressam TfR1 e DMT1 assim como regulam a expressão da hepcidina (13).

Achados sugestivos do aumento do transporte de ferro na membrana basolateral dos enterócitos surgiu a partir de vários

estudos de hemocromatose HFE-relacionados em humanos (10) e em ratos (11). Embora alguns destes estudos (10,12) revelassem evidências de aumento transporte luminal, é possível que a alteração predominante no transporte implique na liberação de ferro a partir do lado basolateral da membrana. Embora o intestino, claramente, contribua para a sobrecarga de ferro na hemocromatose hereditária, os macrófagos são uma fonte muito mais importante de ferro plasmático do que os enterócitos (13). Algumas teorias foram criadas para explicar o mecanismo da absorção excessiva de ferro pelos enterócitos. Um deles é o modelo de programação da cripta, que foi elaborado em 1997, após estudos imunohistoquímicos que mostraram expressão anormalmente alta da HFE em enterócitos precursores indiferenciados na base das vilosidades duodenais (14). Neste modelo, a deficiência relativa de ferro de enterócitos absorptivos maduros e a absorção intestinal de ferro aumentada são atribuídos a interação anormal entre a TfR1 e o HFE mutante nas células das criptas. O TfR1 é necessário para o transporte, ligação, internalização da transferrina e também para a do ferro (13,14,15).

As mutações de genes ligados ao receptor da transferrina são responsáveis por uma forma comum de HH hereditária não associada ao gene HFE. O acúmulo de ferro é feito primariamente em hepatócitos. As manifestações clínicas são graves como cardiomiopatia, endocrinopatia e doença hepática e característica em jovem.

Os macrófagos na HH são relativamente pobres em ferro, liberam mais ferro (16) e retêm menos transferrina ligada ao ferro do que seus homólogos (17). A incapacidade funcional da HFE, resultando na liberação de ferro inadequado, poderia conceivelmente ser um defeito compartilhado por enterócitos e macrófagos na HH.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas relacionados com hemocromatose hereditária desenvolvem-se lentamente e raramente são evidentes antes da idade adulta. A sua progressão pode ser acelerada pela ingestão de ferro na dieta ou atenuada pela perda de ferro. Em mulheres jovens, a menstruação e a gravidez têm efeitos protetores e podem explicar por que o aumento da sobrecarga de ferro plasmática é mais gradual do que em mulheres mais velhas e explica também porque a taxa de doença sintomática em homens é três vezes maior.

Pacientes com hemocromatose absorvem regularmente duas a três vezes mais ferro na dieta do que pessoas normais. Hemocromatose deve ser suspeitada quando a saturação de transferrina sérica é superior a 50 por cento em mulheres na pré-menopausa e 60 por cento nos homens e mulheres na pós-menopausa. Na adolescência é normal que a saturação de transferrina sérica seja maior do que no adulto (2,9).

O excesso de ferro é depositado nas células parenquimatosas do fígado, coração, pâncreas, pituitária e paratireóide. Os sintomas iniciais são inespecíficos e incluem fadiga, artralgia, disfunção erétil, e aumento da pigmentação da pele. Conforme a doença progride, hepatomegalia dolorosa desenvolve e leva à fibrose hepática e cirrose. Existe uma maior incidência de carcinoma hepatocelular que ocorre após danos substanciais ao fígado. Deposição de ferro no coração provoca cardiomiopatia congestiva, associada ou não com pericardite e arritmias (12,15). Associações com endocrinopatias incluem *diabetes mellitus*, hipopituitarismo, hipogonadismo, e hipoparatiroidismo. Pacientes com hemocromatose são mais suscetíveis que os sadios à infecção, particularmente com *Vibrio vulnificus*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis* sorotipo typhimurium, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *arrhizus Rhizopus*, e espécies de *Mucor* (18).

Diabetes Mellitus

Nos pacientes que apresentam sintomas da HH, em cerca

de 50%, o *diabetes mellitus* (DM) estará presente. O acúmulo de ferro progressivo no pâncreas é a causa desta complicação (19,20). A célula beta pancreática é seletivamente afetada, com diminuição da secreção de insulina e do peptídeo C enquanto a função da célula alfa permanece intacta, como demonstrado pelo aumento dos níveis de glucagon no soro (21).

O acúmulo de ferro nos tecidos parenquimatosos pode promover a formação de radicais livres, conduzindo à citotoxicidade. Estes radicais livres também interferem na ação da insulina e na disposição de glicose para o corpo. Estas observações sugerem o possível papel do excesso de ferro em pacientes com diabetes (22,23). Estudos clínicos e histopatológicos revelaram que a lesão induzida pela deposição de ferro seletivo nas células beta das ilhotas pancreáticas podem afetar diretamente a secreção de insulina. (21,24). Indivíduos com história familiar de diabetes têm maior tendência a desenvolver alteração precoce da secreção de insulina na hemocromatose (25). Uma vez que o diabetes se desenvolve, o potencial para desenvolver complicações microvasculares é semelhante ao indivíduo diabético sem HH (26). Em pacientes com HH e DM insulino dependente nota-se uma queda na necessidade da insulina após a remoção terapêutica de ferro (25,26).

Hipogonadismo

Os estudos mostram uma baixa prevalência de hipogonadismo em virtude dos diagnósticos precoces em hemocromatose. Isto explica as discrepâncias relatadas nos diversos estudos com prevalências que variam de 10-100%. Indivíduos do sexo feminino com hemocromatose diagnosticada tardiamente têm sintomatologia que coincide com o período da menopausa o que pode explicar a maior prevalência no sexo masculino. Hipogonadismo hipogonadotrófico é o resultado de sobrecarga de ferro na hipófise. Dentro da pituitária, o ferro parece estar preferencialmente localizado nas células gonadotróficas, o que poderia explicar o envolvimento seletivo do eixo gonadal (27,28). Em indivíduos sem cirrose hepática, diabetes ou com discreta deposição de ferro no fígado, a hiperferritinemia por si só não é marcadora de hipogonadismo. Os relatos são de que a falência gonadal, principalmente a masculina, ocorre em uma fase mais tardia da doença e com severo acometimento hepático. A qualidade de vida dos pacientes é melhorada com a venopunção e a reposição de testosterona (28).

Miocardopatia

Uma vez o diabetes instalado, o curso das manifestações crônicas é idêntico ao do diabético sem HH. Portanto, a miocardiopatia pela deposição de ferro soma-se as lesões deletérias do diabetes (29). O excesso de ferro no miocárdio causa miocardiopatia dilatada, diminuição da fração de ejeção, o que resulta em arritmia e insuficiência cardíaca congestiva, causas comuns de morte súbita em HH, principalmente nos mais jovens. A sintomatologia cardíaca pode ser o diagnóstico inicial da HH em um paciente assintomático para HH (29,30). Histologicamente as lesões mostram deposição de ferro intramiócito na região subendomiocárdica associado a um pequeno grau de fibrose e inflamação. O conhecimento do local de deposição cardíaco torna-se importante durante o seguimento da HH por biópsias seqüenciais endomiocárdicas. Portanto o miocárdio contrátil é mais suscetível ao depósito de ferro do que o tecido condutor do miocárdio. O resultado é de uma cardiomiopatia dilatada com função sistólica alterada. O ventrículo esquerdo pode não estar dilatado na HH quando existe uma miocardiopatia restritiva com diminuição do enchimento; em ambas as condições a sobrecarga de ferro é o desencadeador da alteração cardíaca (29,30,31).

RASTREAMENTO

Triagem familiar: – Em um estudo realizado em de parentes de primeiro grau de paciente com HH, observou-se

um número substancial de indivíduos com sinais e sintomas relacionados à HH que ainda não tinham sido detectados clinicamente (29). Isto sugere que a triagem de parentes de primeiro grau diagnostica uma alta porcentagem de indivíduos afetados, muitos dos quais ainda não têm a doença irreversível e que teriam boa resposta com a flebotomia terapêutica (29,30).

Rastreamento populacional - A maioria dos pacientes encontrados neste tipo de rastreamento homocigoto para HH tende a ser assintomática mesmo que não se submeta a flebotomia (30). Indivíduos com HH assintomática e ferritina <1000 mcg / L são de baixo risco para o desenvolvimento de sinais e sintomas relacionados à HH no futuro (31).

SINTOMAS E SINAIS QUE PODEM SER SUSPEITOS DE HH

Familiares portadores de HH;

Alterações do metabolismo do ferro, com aumento da saturação da transferrina (acima de 50% para homens e > 60% para mulheres);

Elevação dos níveis de ferritina acima dos valores indicados pelo laboratório;

Gamaglutamil transferase elevada com transaminases normais

Hepatomegalia sem diagnóstico;

Artralgias

Diabetes tipo 2 associado a hepatomegalia

Doença cardíaca atípica

Disfunção sexual precoce em homens

DIAGNÓSTICO

Graças ao diagnóstico cada vez mais precoce, a tríade clássica de cirrose, pele bronze e diabetes é agora rara em adultos com HH. Os sintomas mais comuns em adultos de meia idade são fadiga, mal-estar, artralgia (por vezes associada à hepatomegalia ou níveis de aminotransferases ligeiramente aumentadas). Além disso, os pacientes normalmente apresentam-se com o aumento dos valores da saturação de transferrina, os quais são muitas vezes encontrados, mesmo na ausência de sintomas. Ferritina sérica elevada é um fator de risco para o acúmulo de ferro nos tecidos, e valores acima de 1000 mg/ml podem indicar cirrose hepática subjacente em pessoas homocigóticas para a mutação C282Y, independentemente de idade ou níveis de enzimas hepáticas plasmáticas (32,33). A dosagem sérica da ferritina e o índice de saturação da transferrina são sem dúvida elementos importantes no rastreamento e diagnóstico da sobrecarga de ferro tecidual. Fig 1

TRATAMENTO

O tratamento de escolha para a HH é a flebotomia. Se a terapia de flebotomia é instituída antes do desenvolvimento do *diabetes mellitus* ou cirrose, o paciente pode ter expectativa de uma vida normal (34). No entanto, se a cirrose se desenvolve, o risco de carcinoma hepatocelular é 200 vezes maior e é a causa de morte em 20 a 30% dos pacientes. A flebotomia é quase sempre indicada, mesmo se a cirrose ou danos em outros órgãos já estão presentes. A progressão da doença pode ser diminuída e o alívio das disfunções de alguns órgãos é possível. Há uma melhora do controle glicêmico em 35 a 45% dos pacientes após a depleção de ferro (2,35). A flebotomia é a forma mais simples, mais barata e mais eficaz para remover o ferro acumulado em pacientes não anêmicos com sobrecarga de ferro. Cada 500 ml de sangue total retirado contém 200 a 250 mg de ferro. Para o fornecimento de ferro, devido à perda da hemoglobina juntamente com as células vermelhas na flebotomia, o corpo mobiliza uma quantidade igual de ferro dos depósitos tissulares, reduzindo assim o grau de sobrecarga de ferro.

Assim, para um paciente com HH e reservas de ferro estimados de 10 gramas, uma flebotomia por semana durante 50 semanas deve esvaziar totalmente os estoques de ferro

acumulados do doente (2,22,34,35).

A seleção de pacientes: a maioria dos pacientes que têm um fenótipo clínico compatível com hemocromatose (independentemente do seu genótipo) irá se beneficiar de flebotomia terapêutica. Possíveis exceções incluem pacientes que têm expectativa de vida limitada devido a outras doenças, e / ou aqueles que são anêmicos ou não toleram flebotomia (por exemplo, as mutações ferroportina, aceruloplasminemia, insuficiência congestiva com instabilidade hemodinâmica). Tais pacientes podem responder a terapia com quelante de ferro. A flebotomia não deverá ser postergada com base na idade avançada isoladamente ou em pacientes assintomáticos (36).

Critérios para iniciar flebotomia terapêutica têm sido propostas por um painel de especialistas que formaram o Grupo de Trabalho de Gestão hemocromatose (31):

- 1- Menores de 18 anos, mulheres em idade reprodutiva, gestantes, e mulheres em idade não reprodutiva iniciar flebotomia quando ferritina sérica maior ou igual a 200mg/ml.
- 2- Mulheres em idade reprodutiva, não gestantes iniciar flebotomia quando ferritina sérica maior ou igual a 500mg/ml.
- 3- Em homens iniciar flebotomia quando ferritina sérica maior ou igual a 300mg/ml
- 4- Todos os portadores de porfiria cutânea tarda devem se submeter à terapia de depleção de ferro para reduzir os níveis de ferritina a 10-20mg/ml
- 5- A não ser que disfunção cardíaca ou hepática estejam presentes, atribuídas ao excesso de ferro, ferritina < 200 mg/ml, a flebotomia deve ser adiada até o fim da gravidez (uma gravidez normal a termo remove aproximadamente 1g de ferro da mãe)

A ferritina sérica e a saturação de transferrina devem ser utilizadas para monitorar a resposta à flebotomia.

Dois métodos diferentes são usados pelos estudiosos em HH, refletindo as preferências gerais, em vez de abordagens baseadas em evidências.

• **Manter flebotomias semanais:** até que hematopoiese, induzida pela deficiência de ferro, seja evidenciada por uma

concentração de hemoglobina entre 10 e 12 g / dl, volume celular médio (VCM) abaixo de 80, saturação de transferrina de 10 a 20%, capacidade total de ligação de ferro (CTLF) > 300 mcg/dl, e uma concentração de ferritina no soro dentro da faixa normal a baixa (5a10 mg / l) (13). A anemia por deficiência de ferro resultante não necessita ser tratada, o aumento da absorção de ferro dos alimentos visto na HH irá reverter a anemia em algumas semanas após a interrupção das flebotomias, sem a necessidade de suplementos de ferro (31,36,37) .

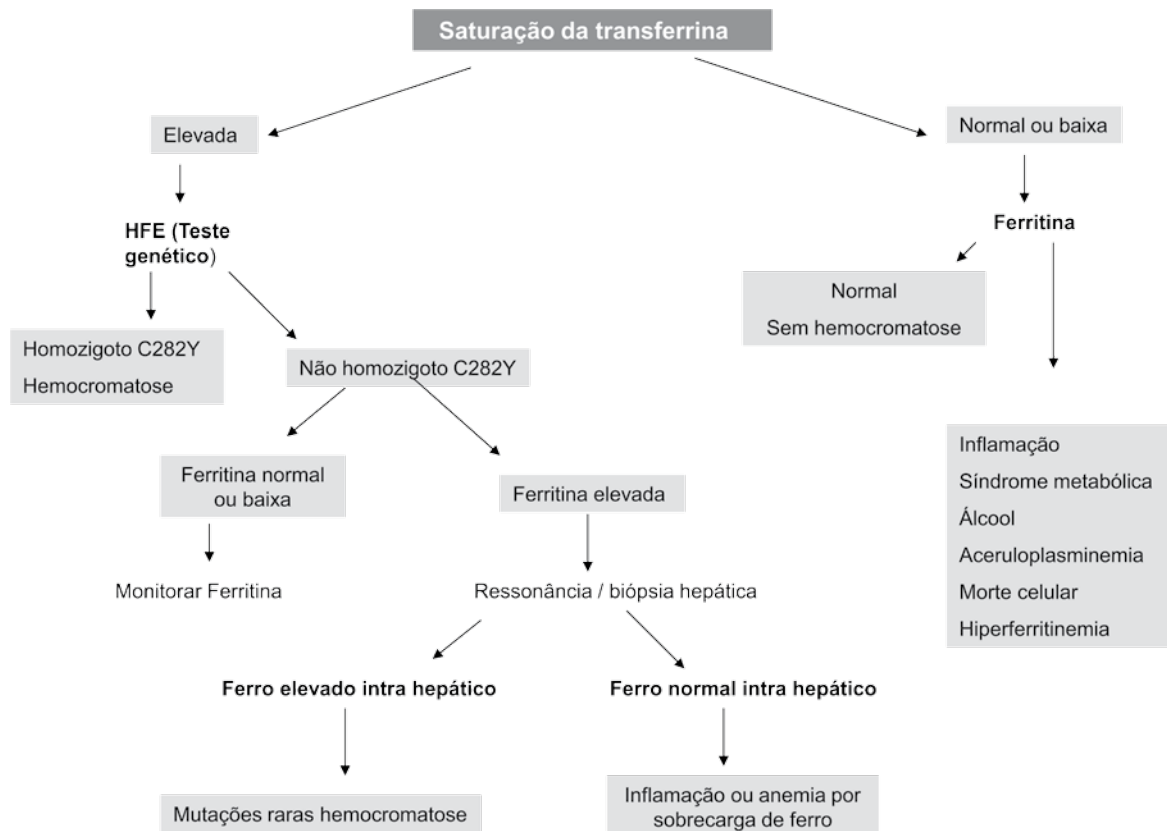
• **Flebotomia semanal:** até que as reservas de ferro sejam normalizadas (definida como uma concentração de ferritina sérica <50 mg/ml e saturação de transferrina <50 por cento) (1,14). Pode ser necessário descontinuar a flebotomia temporariamente na presença de hemoglobina ou hematócrito com uma queda superior a 20 por cento de valores anteriores. A indução de deficiência de ferro não é visto como necessária (37,38).

SEGUIMENTO

A recomendação é de que o seguimento destes pacientes seja anual. A rotina inclui a avaliação física da pele, fígado, coração, articulações, e órgãos endócrinos, com determinação anual do ferro sérico, ferritina e saturação de transferrina. Estudos adicionais (por exemplo, testes de função hepática, ecocardiografia) são feitas somente quando a progressão da doença é evidente (38).

CONCLUSÃO

A hemocromatose é uma doença insidiosa associada a patologias endocrinológicas tais como o diabetes e hipogonadismo. O endocrinologista deve ter em mente este diagnóstico frente a diabéticos com hiperferritinemia ou homens com diminuição da testosterona sem causa aparente. Na maioria das vezes, ferritina elevada, faz parte da sintomatologia do diabetes tipo2, obeso com fígado gorduroso não alcoólico. A dosagem do índice de saturação da transferrina, método simples e barato pode levar ao diagnóstico da doença com diminuição da morbimortalidade pela interrupção de seu curso.



Adaptado ref 13

Figura 1

Referências

1. Feder JN, Gniker A, Thomas W, et al. A novel MHC class 1-like gene is muted in patients with hereditary hemochromatosis. **Nat Genet** 1996; 13:339
2. Crosby WH.: Hemochromatosis: current concepts and management. **Hosp Practice**. 1987;22:173-192
3. Powell LW, Dixon JL, Ramm GA, et al. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. **Arch Intern Med** 2006;166:294-301
4. Niederau C, Strohmeyer G, Stremmel W. Epidemiology, clinical spectrum and prognosis of hemochromatosis. **Adv Exp Med Biol** 1994; 356:293
5. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. **Gastroenterology** 1998;115:929-936
6. Mura C, Ragueneas O, Ferec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. **Blood** 1999;93:2502-5.
7. Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. **Lancet** 2007;370:1855-1860
8. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. **N Engl J Med** 2008;358:221-230
9. Antonello Pietrangelo, M.D., Ph.D.: Hereditary Hemochromatosis -A New Look at an Old Disease. **N Engl J Med** 2004; 350:2383-2397
10. Bothwell TH. Overview and mechanisms of iron regulation. **Nutr Rev** 1995;53:237-245
11. Zoller H, Koch RO, Theurl I, et al. Expression of the duodenal iron transporters divalent-metal transporter 1 and ferroportin 1 in iron deficiency and iron overload. **Gastroenterology** 2001;120:1412-1419
12. Parkkila S, Waheed A, Britton RS, et al. Immunohistochemistry of HLA-H, the protein defective in patients with hereditary hemochromatosis, reveals unique pattern of expression in gastrointestinal tract. **Proc Natl Acad Sci U S A** 1997;94:2534-2539
13. Robert E. Fleming, and Prem Ponka Iron Overload in Human Disease **N Engl J Med** 2012; 366:348-56
14. Zoller H, Koch RO, Theurl I, et al. Expression of the duodenal iron transporters divalent-metal transporter 1 and ferroportin 1 in iron deficiency and iron overload. **Gastroenterology** 2001;120:1412-1419
15. Bothwell TH. Overview and mechanisms of iron regulation. **Nutr Rev** 1995;53:237-245
16. Rolfs A, Bonkovsky HL, Kohlroser JG, et al. Intestinal expression of genes involved in iron absorption in humans. **Am J Physiol Gastrointest** 2002;282:G598-G607
17. Bothwell TH. Overview and mechanisms of iron regulation. **Nutr Rev** 1995;53:237-245
18. Cairo G, Recalcati S, Montosi G, Castrusini E, Conte D, Pietrangelo A. Inappropriately high iron regulatory protein activity in monocytes of patients with genetic hemochromatosis. **Blood** 1997;89:2546-2553
19. Fillet G, Beguin Y, Baldelli L. Model of reticuloendothelial iron metabolism in humans: abnormal behavior in idiopathic hemochromatosis and in inflammation. **Blood** 1989;74:844-851
20. Montosi G, Paglia P, Garuti C, et al. Wild-type HFE protein normalizes transferrin iron accumulation in macrophages from subjects with hereditary hemochromatosis. **Blood** 2000;96:1125-1129
21. Nancy C. Andrews, M.D., Ph.D., Disorders of Iron Metabolism. **N Engl J Med** 1999; 341:1986-1995
22. Dymock IW, Cassar J, Pyke DA, et al. Observations on the pathogenesis, complications and treatment of diabetes in 115 cases of haemochromatosis. **Am J Med** 1972; 52:203.
23. Yaouanq JM. Diabetes and haemochromatosis: current concepts, management and prevention. **Diabete Metab** 1995; 21:319.
24. Nelson RL, Baldus WP, Rubenstein AH, et al. Pancreatic alpha-cell function in diabetic hemochromatotic subjects. **J Clin Endocrinol Metab** 1979; 49:412.
25. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W : Cross-talk between iron metabolism and diabetes. **Diabetes** 2002; 51 : 2348-2354,
26. Ford ES, Cogswell ME : Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. **Diabetes Care** 1999;22:1978-1983
27. Rahier J, Loozen S, Goebbels RM, Abraham M: The haemochromatotic human pancreas: a quantitative immunohistochemical and ultrastructural study. **Diabetologia** 1987; 30:5-12
28. J. H. McDermott and C. H. Walsh Hypogonadism in Hereditary Hemochromatosis **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** 2005; 90: 2451-2455
29. Niederau C, Fischer R, Purschel A, et al.: Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. **Gastroenterology** 1996;110:1107-1119
30. Raymond T. Chung, M.D., Joseph Misdradj, M.D., and Dushyant V. Sahani, M.D, Case 33-2006 — A 43-Year-Old Man with Diabetes, Hypogonadism, Cirrhosis, Arthralgias, and Fatigue. **N Engl J Med** 2006; 355:1812-1819
31. Witte DL, Crosby WH, Edwards CQ, et al. Practice guideline development task force of the College of American Pathologists. Hereditary hemochromatosis. **Clin Chim Acta** 1996;245:139-200.
32. Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. **N Engl J Med** 2000; 343:1529.
33. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, et al. Penetrance of 845G--> A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. **Lancet** 2002; 359:211.
34. Olynyk JK, Hagan SE, Cullen DJ, et al. Evolution of untreated hereditary hemochromatosis in the Busselton population: a 17-year study. **Mayo Clin Proc** 2004; 79:309.
35. Fillet G, Beguin Y, Baldelli L. Model of reticuloendothelial iron metabolism in humans: abnormal behavior in idiopathic hemochromatosis and in inflammation. **Blood** 1989;74:844-851
36. Buysschaert M, Paris I, Selvais P, Hermans MP. : Clinical aspects of diabetes secondary to idiopathic haemochromatosis in French-speaking Belgium. **Diabetes Metab.** 1997;23:308-313.
37. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al.: Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. **N Engl J Med.** 1985;313:1256-1262.
38. Barton, JC, et al. **Management of hemochromatosis Ann Intern Med** 1998; 129:932

Recebido em: 22-01-2013

Revisado em: 29-01-2013

Aceito em: 05-02-2013

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Fernanda Guimarães Bianchi

Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário

Evangélico de Curitiba

Alameda Augusto Stefeld 2134 6º andar Curitiba –PR

CEP 80520560

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DE MEDICINA DO PARANÁ

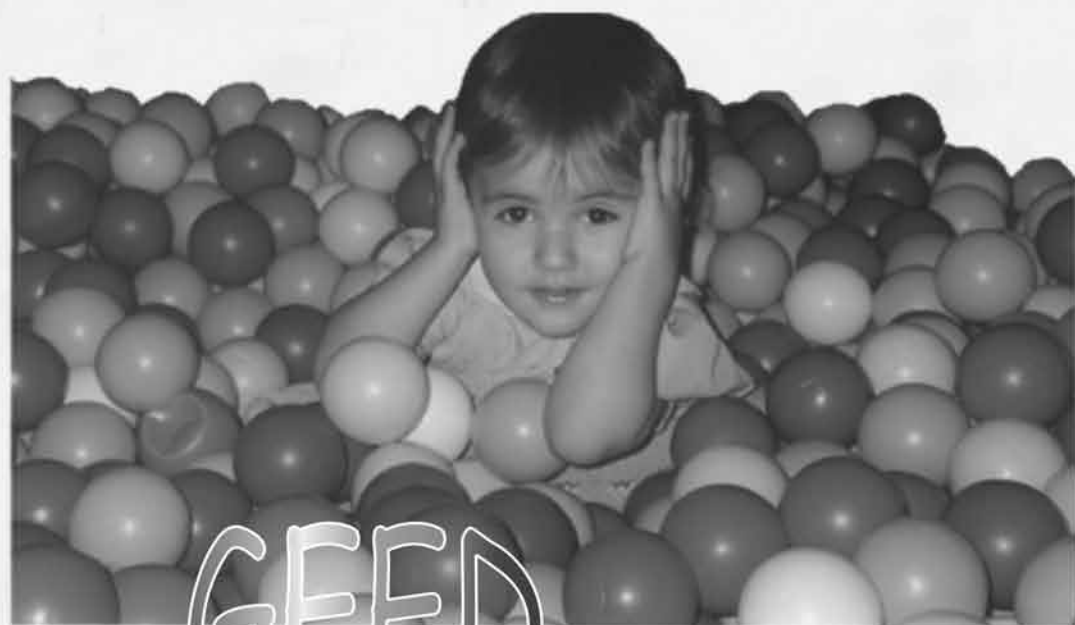
PROJETO DOCE

DIABETES OBJETIVANDO
CONTROLE E EDUCAÇÃO

MANEJO PRÁTICO DO
DIABETES



UNIDADE DE DIABETES
HOSPITAL - DIA



GEED

GRUPO DE ESTUDOS EM ENDOCRINOLOGIA
E DIABETES

EM DEBATE

CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREOIDE:

PRIMUM NON NOCERE

DIFFERENTIATED THYROID CANCER: PRIMUM NON NOCERE

RICARDO RIBEIRO GAMA*

Descritores: Carcinoma diferenciado de tireoide, Iodoterapia ablativa, Tireoidectomia

Key words: Differentiated thyroid cancer, Radioiodine ablation, Thyroidectomy

Resumo

Este artigo discorre sobre a mudança de paradigma na abordagem terapêutica do carcinoma diferenciado de tireoide. A individualização do tratamento é essencial para que pacientes de baixo risco de recorrência estrutural não sejam submetidos a tratamentos excessivos, evitando efeitos colaterais e custos desnecessários, bem como os de alto risco de recorrência sejam adequadamente reconhecidos e tratados da forma mais completa possível, com intuito de oferecer os melhores índices de controle tumoral e sobrevida. A invasão vascular, o tamanho do tumor, a extensão extratireoidiana, o número de linfonodos metastáticos, o tamanho das metástases linfonodais, as variantes histológicas e, de forma promissora, o *status* do oncogene BRAF são considerados fatores prognósticos de extrema importância, que definirão a necessidade ou não do acréscimo da linfadenectomia recorrential ou da iodoterapia adjuvante à tireoidectomia total nos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide **Endocrinol diabetes clin exp 2013; 1554-1558.**

Abstract

This article highlights the paradigm change in the treatment of patients with differentiated thyroid cancer. Treatment individualization is essential to give the best care for patients with a high structural recurrence rate therefore offering an excellent tumor control and survival. Conversely offering a less aggressive treatment for patients with a minor chance of developing structural recurrence will avoid unnecessary side effects and costs. Vascular invasion, tumor size, extrathyroidal extension, the number and size of metastatic lymph nodes, the histopathological subtypes and as a promising parameter, BRAF oncogene status, are considered prognostic factors of extreme importance that will decide if central lymph node dissection or radioiodine ablation should be added or not to total thyroidectomy in patients with differentiated thyroid cancer. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1554-1558.**

INTRODUÇÃO

Recentemente vem sido debatida a mudança de paradigma no tratamento do câncer diferenciado de tireoide (CDT). O paradigma tradicional que envolvia tireoidectomia total e dose terapêutica ou ablativa de iodo 131 tem se convertido em um paradigma de risco adaptado quando as recomendações de tratamento serão ditadas de acordo com cada caso, ou seja, serão individualizadas.

A individualização do tratamento se faz necessária, assim como a individualização do *follow-up*. Tudo isto tem como objetivo, maximizar os benefícios da terapêutica para aqueles pacientes que apresentam uma doença agressiva e minimizar tratamentos desnecessários e suas complicações em pacientes com doença indolente e de baixa agressividade.

Discussões sobre lobectomia e tireoidectomia total em pacientes selecionados parecem não ter fim. Ambos, quando bem

indicados, oferecem igual controle tumoral. Em meu ponto de vista esta escolha está muito na dependência da experiência do cirurgião, do conforto que o endocrinologista tem em seguir um paciente submetido à cirurgia total ou parcial e também do desejo do paciente em ficar com remanescente tireoidiano ou não. Este debate está longe de acabar e ao meu ver está diretamente relacionado com a escola (formação) que cirurgiões e endocrinologistas sedimentaram como preferência.

Parece-me que a grande discussão cirúrgica da atualidade no manejo do câncer de tireoide está diretamente relacionada com a linfadenectomia central ou recorrential. Sabemos que a incidência de metástases linfonodais podem chegar a 50% nos pacientes com carcinoma papilífero; micrometástases podem chegar a 90% (1,2,3). Apesar desta altíssima incidência, a linfadenectomia central não é rotineiramente indicada para pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide, especialmente naqueles com doença linfonodal subclínica. Isso é corroborado pelo fato de que a maioria dos pacientes não são submetidos à linfadenectomia, mesmo sabendo-se da alta incidência de micrometástase linfonodal e, mesmo assim, a grande maioria dos pacientes não evolui com recidiva tumoral em linfonodos do compartimento central. Não se sabe bem ao certo o porquê disto mas acredita-se em um papel primordial de nosso sistema imune no controle desta "microdoença".

A linfadenectomia central, quando empregada, é dividida em profilática ou eletiva e em terapêutica. A eletiva é realizada quando não há indícios de comprometimento linfonodal clínico ou por imagem, mas existem indícios clínicos ou patológicos de maior chance de recorrential linfonodal. Os *guidelines* da *American Thyroid Association* (ATA) 2009 (4) não apresentam níveis de evidência fortes para indicarem linfadenectomia nestas situações e deixam a critério do cirurgião em quais destas este tratamento poderia ser ou não realizado. Aqui podemos citar como exemplo o tamanho tumoral: não há um consenso, mas a ATA coloca como possível realizar a linfadenectomia central em tumores maiores de 4 cm – nível de recomendação: C (4). E esta falta de consenso deve-se ao simples fato de que a presença de metástase clinicamente oculta (que justificaria uma linfadenectomia profilática ou eletiva) não interfere na sobrevida dos pacientes com CDT e, além disso, quando existe uma recidiva tumoral linfonodal em paciente não previamente esvaziado, este pode, atualmente, com segurança, ser adequadamente reabordado cirurgicamente, não interferindo com a sobrevida do mesmo. A grande questão de pouparmos o compartimento central de uma linfadenectomia profilática ou eletiva, ao meu ver desnecessária em determinadas situações, é o aumento da incidência de complicações para o nervo laringeo recorrente e para as paratireóides. E estas complicações todos sabemos que podem ser muito difíceis de serem adequadamente controladas e, quando persistem, interferem em muito na qualidade de vida dos pacientes com CDT.

Em contrapartida, estas complicações passam a ser menos

E-mail: ricardorgama@yahoo.com.br

*Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC)

valorizadas quando existe doença clínica definida seja por exame clínico, seja por imagem, seja no intra-operatório. E isto deve-se ao fato de que diversos estudos vem demonstrando que quando existe doença clínica linfonodal detectável e se esta não for adequadamente conduzida no primeiro tratamento, pode-se ter um grande impacto na sobrevida e controle da doença (5). Nestas situações, e aqui me parece ser praticamente consensual, independente do que ditam as sociedades, a linfadenectomia central terapêutica, na luz da atualidade, é imperativa.

Outra grande discussão no manejo do CDT é a indicação de iodoterapia no pós-operatório da tireoidectomia total, e seja ela ablativa ou terapêutica, ao meu ver, tem sido abusivamente indicada. Aqui é importante lembrarmos da mudança do paradigma no tratamento do CDT: da tradicional para a de risco adaptado o que levará a uma melhor indicação de tratamento complementar ao cirúrgico. Também devemos lembrar ao indicarmos este tratamento para um determinado paciente quais serão os impactos na recorrência, na sobrevida, no estadiamento inicial e no *follow-up* deste caso analisado individualmente; não esquecendo dos efeitos colaterais que este, assim como qualquer outro tratamento, envolvem. Relembrando, podemos estratificar a indicação de iodoterapia de acordo com sua finalidade em (4):

a) ablativa, cuja finalidade é o tratamento de remanescente ou tireoide residual com doses, em média, de 30mCi. Está indicada para facilitar o *follow-up* (com tireoglobulina indetectável e pesquisa de corpo inteiro negativa, é facilitada a detecção de doença recorrente) (4);

b) terapêutica, que poderá ser subdividida com finalidade adjuvante ou com finalidade de tratamento. Na adjuvante, o objetivo é oferecer cerca de 100 a 150 mCi no pós-operatório de pacientes com alto risco de recorrência da neoplasia, diminuindo assim a mesma e, em algumas situações, a mortalidade específica por câncer, ao destruir doença metastática suspeita mas não comprovada (4); na de tratamento, o objetivo é “bombardear” metástases em atividade detectadas através da pesquisa de corpo inteiro, utilizando doses guiadas por dosimetria de 150 a 200 mCi ou maiores (4).

Está documentado na literatura médica que o acréscimo da iodoterapia de caráter adjuvante não diminui a mortalidade por CDT nos pacientes com tumores de até 4 cm (6,7). Em pacientes menores de 45 anos, com tumores maiores de 4 cm, a adjuvância com iodo 131 também não altera sobrevida (4). Em termos de extensão extratireoidiana, quando mínima, a iodoterapia adjuvante não diminui mortalidade por CDT (4). Em relação a metástases linfonodais a iodoterapia adjuvante em pacientes menores de 45 anos não interfere com a sobrevida; já nos maiores de 45 anos, os resultados são conflitantes e muito dependerá do número de linfonodos comprometidos, localização dos mesmos e extensão tumoral extracapsular se presente ou não (4). Parece não haver dúvidas que a iodoterapia adjuvante diminui a mortalidade nos seguintes casos e, portanto, deverá ser realizada: em pacientes maiores ou iguais a 45 anos com tumores maiores de 4 cm, em pacientes com extensão extratireoidiana grosseira ou em pacientes com metástases à distância confirmadas, quando nesta, o objetivo da iodoterapia será ofertar dose de tratamento (4). Estes últimos casos, definitivamente não são a maioria; logo, parece claro haver uma superindicação de iodoterapia adjuvante; caso a intenção do profissional que indica é reduzir mortalidade, ela não tem respaldo na literatura médica atualizada.

Talvez a preocupação do profissional que indique iodoterapia adjuvante esteja muito mais relacionada em diminuir recorrências que mortalidade. Vamos analisar a indicação deste tratamento sob o espectro das recorrências. A diminuição das recorrências é clara para pacientes com extensão extratireoidiana grosseira, ou naqueles maiores ou iguais a 45 anos com tumores maiores de 4 cm e naqueles com metástases à

distância presentes, ou seja, o mesmo visto na indicação de iodoterapia adjuvante para redução de mortalidade (4). Nos com tumores de 1 a 4 cm, nos com tumores maiores de 4 cm mas em indivíduos menores de 45 anos e nos com doença linfonodal metastática, independente da idade, os resultados na literatura são conflitantes (4). Além do exposto, não há dados na literatura suficientes para dizer se há diminuição de recorrência ou não naqueles com mínima extensão extratireoidiana (4).

É indiscutível que a iodoterapia adjuvante facilita estadiamento e *follow-up* de qualquer paciente com CDT, mas isto, isoladamente, é suficiente para indicar este tratamento para todos os pacientes com CDT? Acredito que não.

Mas o que vemos na prática clínica? Esta terapia sendo empregada em quase todas as situações. Muitos até a empregam nos microcarcinomas, especialmente se multifocais; pergunto-me embasados em que? A resposta de alguns poderia ser: a finalidade é ablativa e não adjuvante. E volto a perguntar: mas muitos pacientes já apresentam tireoglobulina e anticorpos zerados apenas com a tireoidectomia total e mesmo assim indica-se ablação; com qual objetivo? Outros argumentam a necessidade de saber se há ou não metástases à distância; mas qual é a porcentagem de pacientes de baixo risco que vem a falecer em decorrência de carcinoma papilífero metastático à distância? Justifica-se fazer iodoterapia adjuvante nestes casos para devido estadiamento? Ao levarmos em consideração o real benefício do tratamento, o que nos diz a literatura, custos e possíveis efeitos colaterais, creio que a resposta é: não.

É sabido, de longa data, da indicação adjuvante de iodo 131 em pacientes com carcinomas foliculares ou de células de Hurthle. Confesso em dizer que estes subtipos de CDT preocupam-me pois sua taxa de disseminação linfonodal é baixa, mas não a hematogênica. O que acredito será bastante enfatizado nos novos *guidelines* da *American Thyroid Association* – ATA 2013, é a presença de invasão vascular, a qual, independente do subtipo histológico e do tamanho do tumor, tem levado muitos especialistas a indicarem iodoterapia adjuvante por considerarem este fator isolado, como de alto risco para recidiva e óbito (8).

O que está sendo destacado na atualidade é a preocupação que clínicos e cirurgiões devem ter em relação ao risco de recorrência estrutural e não laboratorial. Todos sabemos que muitos pacientes com história de carcinoma papilífero submetidos a cirurgias extensas como nas grandes linfadenectomias, quando grande volume de neoplasia foi ressecado, dificilmente se conseguirá zerar a tireoglobulina, mesmo após iodoterapia adjuvante. Remanescente tireoidiano ou pequenos linfonodos não ressecados, mas não reconhecidos por exames de imagem, podem ser a fonte mantenedora de produção de tireoglobulina. Sabe-se que isto não deve ser um sinal de alarde já que em muitos estes valores estabilizarão ou até diminuirão (papel do sistema imune) ao longo do tempo. Neste contexto, o paciente é assintomático, ou seja, tem cura clínica, mas não obrigatoriamente laboratorial e muitas vezes não requer nada, além de observação clínica. Em contrapartida, existem pacientes com níveis detectáveis de marcadores séricos e com doença estrutural reconhecida por exames de imagem, mas sem sintomatologia. Nestes existe uma discussão do que vale a pena ser tratado e na minha opinião a grande maioria deve, mas sempre levando-se em consideração critérios como: idade do paciente, estadiamento prévio, desejo do paciente, potenciais complicações do tratamento, localização e tamanho da recidiva, subtipo histológico (variante agressiva ou clássica) e intervalo de tempo entre o tratamento inicial e a detecção da recidiva. Em meu ponto de vista, se houve uma investigação e detecção da recidiva, agora que é reconhecida sua existência, por que não tratar? Indubitavelmente, os pacientes com maior chance de óbito por CDT são aqueles que apresentam marcadores tumorais detectáveis, lesão estrutural reconhecida por exames de imagem e sintomatologia clínica decorrente da recidiva.

Todos estes pacientes deverão ser adequadamente tratados.

Baseados no fato que nossa preocupação em CDT é muito mais relacionada com recorrência estrutural, que todos sabemos interfere enormemente na qualidade de vida de nossos pacientes, do que com óbito (mais infrequente em pacientes com CDT), é que clínicos e cirurgiões têm se perguntado: **“Como reconhecer em um primeiro atendimento, quais pacientes são detentores de grande chance de desenvolver recorrência estrutural no seguimento e por este motivo deveriam, em seu primeiro tratamento, serem submetidos a uma terapêutica mais agressiva que somaria à tireoidectomia total as linfadenectomias e dose adjuvante de iodo 131”?** Caso possamos reconhecer estes pacientes de antemão, minimizaríamos tratamentos excessivos em pacientes com baixíssimo ou baixo risco de desenvolver lesão estrutural e ofertaríamos um melhor controle da neoplasia, fornecendo o tratamento mais completo possível, nos pacientes com alto risco de desenvolver, no futuro, lesão estrutural clinicamente manifesta (com alto índice de óbito) ou não clinicamente manifesta (com alto índice de evoluir ou novamente recorrer). E, assim, voltamos ao ponto inicial desta discussão: a da tendência atual de individualizarmos o tratamento, ou seja, da mudança de paradigma na terapêutica e seguimento dos pacientes portadores de CDT.

Quais pacientes com CDT são tidos como de baixo, intermediário ou de alto risco de desenvolver recorrência estrutural? Abaixo seguem subestratificados estes pacientes de acordo com a situação clínica, seguidos da porcentagem de risco de recorrência estrutural e/ou óbito e uma proposta de conduta em relação ao uso adjuvante do iodo 131 após tireoidectomia total (adaptado da conferência realizada no XV *Latin American Thyroid Congress - LATS 2013: “Selective use of RAI – Who, how and how much?”* proferida pelo Professor R. Michael Tuttle do Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nova York; dados a serem publicados nos *Guidelines of American Thyroid Association - ATA 2013*). Estas situações clínicas estão listadas em ordem crescente, ou seja, das de baixo risco de evoluírem com doença estrutural para as de alto risco:

a) microcarcinoma papilífero (menor que 1 cm), unifocal, intratireoidiano ou microcarcinoma variante folicular do carcinoma papilífero, intratireoidiano e encapsulado: baixo risco (1-2%). Não realizaria iodoterapia adjuvante;

b) microcarcinoma papilífero multifocal, intratireoidiano: baixo risco (4-6%). Não realizaria iodoterapia adjuvante;

c) microcarcinoma folicular minimamente invasivo, intratireoidiano: baixo risco (0 a 7%). Não realizaria iodoterapia adjuvante;

d) carcinoma papilífero de 1 a 4 cm ou de 2-4 cm (segundo Tuttle, M.), intratireoidiano: baixo risco (5 a 6%). Não realizaria iodoterapia adjuvante;

e) carcinoma papilífero variante folicular ou carcinoma folicular ou carcinoma de células de *Hurthle* menor que 4 cm encapsulado e sem invasão vascular: Baixo risco. Não realizaria iodoterapia adjuvante;

f) pequenos volume de metástases linfonodais (micrometástases ou metástases milimétricas, com cápsula linfonodal preservada e com pequenos número de linfonodos metastáticos -menor que 5): baixo risco (4%). Não realizaria iodoterapia adjuvante;

g) mínima extensão extratireoidiana detectada apenas por exame histopatológico: risco intermediário (3-8%). Indicação de iodoterapia adjuvante é discutível;

h) variantes histológicas do carcinoma papilífero potencialmente agressivas (células altas, colunares, esclerosante difusa), mas totalmente intratireoidianas e menores que 2 cm: risco intermediário. Indicação de iodoterapia adjuvante é discutível;

i) metástases em mais de cinco linfonodos da região cervical, mas menores que 2 cm: risco intermediário (19%). Indicação de iodoterapia adjuvante é discutível;

j) carcinoma papilífero, independente do tamanho, com invasão vascular: alto risco (16-30%). Realizaria iodoterapia adjuvante;

k) metástase linfonodal de carcinoma papilífero clinicamente detectável: alto risco (22%). Realizaria iodoterapia adjuvante;

l) metástases linfonodais de carcinoma papilífero maiores de 2 ou 3 cm: alto risco (27%). Realizaria iodoterapia adjuvante;

m) carcinoma papilífero variante folicular ou carcinoma folicular ou carcinoma de células de *Hurthle*, independente do tamanho, com invasão vascular: alto risco. Indicaria iodoterapia adjuvante;

n) carcinomas maiores que 4 cm, independente do subtipo histológico e se há ou não invasão capsular: alto risco. Indicaria iodoterapia adjuvante;

o) variantes agressivas do carcinoma papilífero (células altas, células colunares ou esclerosante difusa), não intratireoidianas ou maiores que 2 cm ou com invasão vascular: alto risco. Risco de óbito. Indicaria iodoterapia adjuvante;

p) CDT com extensão extratireoidiana grosseira (macroscópica), mas submetido à ressecção completa: alto risco (23-40%). Risco de óbito. Indicaria iodoterapia adjuvante;

q) carcinoma folicular com extensão vascular extensa: alto risco (30-55%). Risco de óbito. Indicaria iodoterapia adjuvante;

r) CDT com extensão extratireoidiana grosseira e que permanece com neoplasia cervical residual microscópica ou macroscópica: alto risco. Alto risco de óbito. Indicaria iodoterapia adjuvante na microscópica e dose de tratamento com iodo 131 associada ou não com radioterapia na macroscópica caso neoplasia seja irressecável e na dependência da agressividade da variante histológica e de sua capacidade de concentrar iodo 131;

s) níveis inapropriados de tireoglobulina e/ou achados de imagem suspeitos para neoplasia residual após tratamento cirúrgico: alto risco. Reabordagem cirúrgica? Indicaria iodoterapia adjuvante;

t) presença de metástases à distância na primeira apresentação clínica: alto risco. Após tratamento cirúrgico do sítio primário e das eventuais metástases linfonodais, indicaria iodo 131 para tratamento das metástases e, eventualmente, cirurgia das metástases na dependência do número delas, localização, idade do paciente, subtipo histológico da neoplasia, tamanho das metástases, desejo do paciente, expectativa de vida, capacidade de concentração de iodo 131 pelas metástases, condições clínicas do paciente (comorbidades) e disponibilidade de uso de novas medicações – terapia alvo (inclusão em protocolos). Alto risco de óbito.

Na nova proposição acima, podemos observar que pouco falou-se sobre o fator idade, que costumeiramente levamos em consideração ao indicarmos iodoterapia adjuvante. Por exemplo, é estratificado no estadiamento TNM da AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) (9), que pacientes acima de 45 anos com metástases linfonodais apresentam um pior prognóstico que pacientes abaixo de 45 anos com metástases linfonodais. A tendência é darmos ênfase no número dos linfonodos e no tamanho dos mesmos, independente da idade, a qual é tão enfatizada como prognóstica no estadiamento TNM (9). Não somente a idade, mas também outros fatores do estadiamento como localização dos linfonodos comprometidos e tamanho do tumor, verdadeiramente refletem o prognóstico do paciente? Não está na hora de revermos a proposta do estadiamento TNM (9) em termos de prognóstico, ao indicarmos determinados tratamentos para nossos pacientes? Sim, sabemos a tempo que o TNM é falho e muitos já não o adotam há anos. E foi por este motivo que a partir da década de 90 surgiram outras classificações prognósticas conhecidas de todos como MACIS, AGES, AMES, dentre outros, adotados por serviços de renome internacional, a fim de melhor estratificarmos nosso paciente quanto ao risco de recorrência ou óbito por CDT e, assim, tentarmos selecionar de uma maneira mais correta

que o TNM, quais pacientes se beneficiariam de tratamentos mais agressivos e em quais estes trariam maiores riscos que benefícios (10). Acredito que nenhum deles é perfeito. Outros fatores prognósticos necessitam ser estudados, conhecidos e, posteriormente, agregados para tentarmos maximizar nossa chance de acerto no tocante à indicação do melhor tratamento para determinado paciente, sem super ou subtratá-lo. Com isto, entenderemos o porquê um pequeno grupo de pacientes com microcarcinoma papilífero pode apresentar uma evolução insatisfatória. Ao conhecermos qual é este grupo, ofereceremos o melhor tratamento para este paciente já no princípio; evitando assim, sermos agressivos com um grande número de pacientes, que não se beneficiarão desta agressividade, em detrimento de uma ínfima quantidade deles que não evoluirá bem. Acredito que nossa resposta, como já vem se apresentando, está no campo da biologia molecular.

A mutação do oncogene BRAF_{V600E} tem sido relatada como a mais comum no carcinoma papilífero, com uma alta especificidade para sua variante clássica (11). Muitos autores demonstraram relação entre a presença da mutação em BRAF_{V600E} e uma apresentação clínica mais agressiva, bem como relação com variantes histológicas mais agressivas, tanto em tumores grandes como nos pequenos (12). A presença desta mutação tem sido associada com uma pior evolução clínica (13) e maior índice de mortes desencadeadas pelo câncer de tireoide (14). Além do exposto, alguns autores encontraram que a mutação em BRAF_{V600E} é um fator de risco independente de outros marcadores prognósticos, para persistência ou recorrência de CDT em pacientes tidos como de baixo risco, por apresentarem doença intratireoidiana (15). Para o futuro, acreditamos que muitos especialistas sentiriam-se mais a vontade em não indicar um tratamento mais agressivo que incluiria iodoterapia adjuvante em pacientes de baixo risco de recorrência, caso soubessem de antemão que estes pacientes não são portadores de mutação em BRAF_{V600E}. Alguns autores já estão estratificando o risco de recorrência tumoral baseado em BRAF. Segundo o professor R Michael Tuttle em sua conferência no *Latin American Thyroid Congress – LATS 2013* (em dados a serem publicados nos *guidelines of American Thyroid Association – ATA 2013*), pacientes com BRAF mutado em microcarcinoma papilífero unifocal intratireoidiano, apresentam baixo risco de recorrência (1%) e, por isso, não se beneficiariam de iodoterapia adjuvante. Já os com BRAF mutado, com neoplasia papilífera intratireoidiana, de 1-4 cm, apresentariam risco de recorrência intermediário (8%), e em decorrência deste fato, poderiam ter a indicação de iodoterapia adjuvante discutida, diferentemente dos com BRAF não mutado. Finalmente, aqueles com BRAF mutado, mas com neoplasia papilífera não intratireoidiana, independente do tamanho, beneficiar-se-iam de iodoterapia adjuvante, já que são considerados de alto risco para recorrência tumoral, a qual pode chegar a 40%. Por hora, a mutação em BRAF não é considerada como balizador na indicação de adjuvância com iodo 131, até que os novos consensos sejam publicados. Mas acredito que este será um dos principais fatores prognósticos e, portanto, indicador, por si, de terapêutica mais agressiva ou não. Logo, passaremos a exigir mais de nossos patologistas no futuro: a pesquisa da mutação em BRAF como rotina em pacientes submetidos à tireoidectomia por carcinoma papilífero e suas variantes.

Enquanto não temos todas as respostas necessárias para nossas dúvidas, esperando que assim como BRAF, outros marcadores a nível molecular sejam promissores em melhor estratificar nossos pacientes quanto ao nível de recorrência estrutural, o que nos resta é aguardar o que as pesquisas e estudos vindouros nos trarão. No momento, ao indicarmos o tratamento para nosso paciente com CDT ele deverá ser o melhor em termos de controle tumoral, associado com menor morbidez, causando menor impacto na qualidade de vida aliado a uma excelente sobrevida. Não devemos indicar um determi-

nado tratamento porque assim achamos: devemos pensar nos custos, na expectativa de vida do paciente, nas comorbidades, no desejo do paciente, o que esperamos com esta indicação, no risco *versus* benefício que envolve o tratamento indicado, ou seja, o tratamento, apesar do que dizem os guidelines, deve ser sim sempre individualizado. Para isto é necessária uma constante atualização profissional e, como sempre, bom senso.

E por falar em bom senso finalizo traduzindo as palavras do professor R Michael Tuttle proferidas na XV Latin American Thyroid Congress – LATS 2013: “... *no manejo dos pacientes com CDT, fácil é identificar o grande número de pacientes de baixo risco que muito provavelmente não se beneficiarão de iodoterapia adjuvante. Também é fácil identificar o pequeno número de pacientes de alto risco que tem grande chance de se beneficiarem com a iodoterapia adjuvante. O difícil é identificar aqueles pacientes, em que o uso da iodoterapia adjuvante deve ser selecionada por ser discutível, e que realmente se indicada, beneficiarão estes pacientes como esperado. Mas o mais difícil (para alguns de nós) é não ofertar para nossos pacientes iodoterapia adjuvante para estes casos em que ela deverá ser selecionada, mesmo sabendo que a maioria deles muito provavelmente não terão benefício substancial em recebê-la*”.

Referências

- 1- Mazzaferri EL, Doherty GM, Steward DL. The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. **Thyroid**. 2009; 19(7): 683-689.
- 2- Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. **Surg Oncol Clin N Am**. 1996; 5: 43-63.
- 3- Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Eideken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, Lee JE, Evans DB. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. **Surgery**. 2003; 134: 946-954; discussion 954-955.
- 4- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, MacIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. **Thyroid**. 2009, 19(11): 1167-1214.
- 5- Nixon IJ, Shaha AR. Management of regional nodes in thyroid cancer. **Oral Oncol**. 2013; S1368-8375(13): 517-524
- 6- Hundahl AS, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S. **Cancer**. 1998; 83: 2638-2648.
- 7- Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. **World J Surg**. 2002; 26: 879-885.
- 8- Gulcelik MA, Ozdemir Y, Kadri Colakoglu M, Camlibel M, Alagol H. Prognostic factors determining survival in patients with node positive differentiated thyroid cancer: a retrospective cross-sectional study. **Clin Otolaryngol**. 2012; 37(6): 460-467.
- 9- Greene FL (ed). 2002 AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. **Springer-Verlag**, New York.
- 10- Jukkola A, Boigu R, Ebeling T, Salmela P, Blanco G. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. **Endocr Relat Cancer**. 2004; 11(3): 571-579.
- 11- Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YE. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. **J Clin Endocrinol Metab**. 2003; 88: 5399-5404.
- 12- Namba H, Nakashima M, Hayashi T, Hayashida N, Maeda S, Rogounovitch TI, Ohtsuru A, Saenko VA, Kanematsu T, Yamashita S. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. **J Clin Endocrinol Metab**. 2003; 88: 4393-4397.
- 13- Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, Carson KA, Vasko V, Larin A, Tallini G, Tolaney S, Holt EH,

- Hui P, Umbricht CB, Basaria S, Ewertz M, Tufaro AP, Califano JA, Ringel MD, Zeiger MA, Sidransky D, Ladenson PW. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab.** 2005; 90: 6373-6379.
- 14- Elisei R, Ugolini C, Viola D, Lupi C, Biagini A, Giannini R, Romei C, Miccoli P, Pinchera A, Basolo F. BRAF (V600E) mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study. **J Clin Endocrinol Metab.** 2008; 93: 3943-3949.
- 15- Elisei R, Viola D, Torregrossa L, Giannini R, Romei C, Ugolini C, Molinaro E, Agate L, Biagini A, Lupi C, Valerio L, Materazzi G, Miccoli P, Piaggi P, Pinchera A, Vitti P, Basolo F. The BRAFV600E mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study. **J Clin Endocrinol Metab.** 2012; 97(12): 4390-4398.

Recebido em: 04-02-2013

Aceito em: 08-02-2013

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Ricardo Ribeiro Gama

Alameda Augusto Stelfeld, 2134, Bigorriho. Curitiba-PR

CEP: 80730-150



Presidente: Patricia Oliboni do Amaral



Imprimir é um exercício de criar



A Total Editora sabe muito bem que inovar e evoluir sempre constituem a melhor alternativa e o único caminho para estar à frente do seu tempo. E isto não apenas se tratando de máquinas e homens mas também de uma política moderna de atendimento aos seus clientes nacionais e internacionais, envolvendo

qualidade, preços competitivos, prazos cumpridos e satisfação de nossos clientes.

Por isso na hora de imprimir lembre-se de uma gráfica com atendimento total, compromisso total, qualidade total, lembre-se da Gráfica Total.

TOTAL
EDITORA LTDA.

41 3079.0007

25% 50% 100% 100% 100% 100%



Rua Padre Anchieta 2454 - 12º andar conj. 1201
Fone: (41) 3079-0007 - Bigorriho - Curitiba - Paraná
Cep: 80730-000

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.

**ANUNCIO NORDISK
MUDANDO O DIABETES**

*Não deixe de controlar seu diabetes
Adquira seus produtos online*



*Medidores de
glicemia*

Tiras Reagentes

Insulinas

*Insumos para
Bomba de Infusão*

Alimentos

*O primeiro site nacional especializado em produtos
para controle e tratamento do diabetes*

Formas de pagamento



 *Compre com segurança*



*Plano de Fidelidade
Diabetes Service*



*Siga-nos no twitter:
twitter.com/diabeteservice*



*Acompanhe-nos no facebook:
facebook.com/diabeteservice*

www.diabeteservice.com.br 

De acordo com a RDC 44/2009 para a venda de medicamentos feita por meio remoto é necessário o envio da receita médica por fax, email ou outro meio, para a efetivação da compra. As informações contidas no site www.diabeteservice.com.br não devem ser usadas para automedicação e não substituem, em hipótese alguma, as orientações dadas pelo profissional da área médica. Somente o médico está apto a diagnosticar qualquer problema de saúde e prescrever o tratamento adequado. Ao persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.