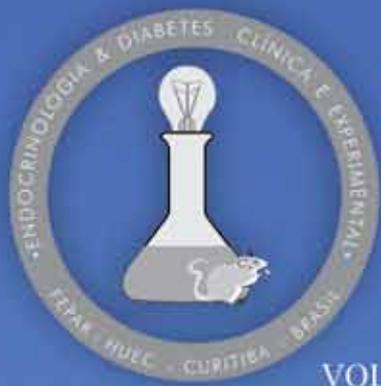


ISSN 1517-6932



ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 11 - NÚMERO 4

DEZEMBRO 2011 / JANEIRO/FEVEREIRO/2012



Montpellier

Janumet®

(Fosfato de sitagliptina/
cloridrato de metformina), MSD

Superando barreiras. Atingindo metas.¹⁻³

- Desde o início para pacientes com DM2† 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, Meininger G, Sheng D, *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. †. 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, Gerais:** 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 a função renal desses pacientes deve ser monitorada regularmente. **Fosfato de sitagliptina: Hipoglicemia:** a combinação de sitagliptina com medicamentos que sabidamente causam hipoglicemia, como os 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. Idosos debilitados ou desnutridos e pacientes com insuficiência adrenal ou pituitária ou intoxicação alcoólica são particularmente susceptíveis à hipoglicemia. O uso concomitante de medicamentos que podem afetar a função renal ou causar alterações hemodinâmicas significativas ou interferir na disposição 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, nas 48 horas seguintes e reinstituído somente após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (veja **CONTRAINDICAÇÕES**). **Estados hipoxêmicos:** JANUMET deve ser descontinuado imediatamente em casos de choque cardiovascular de qualquer causa, ICC, infarto agudo do miocárdio e outras afecções caracterizadas por hipoxemia que foram associadas à acidose láctica e podem causar azotemia 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 da 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 29 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 anormalidade 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 estavam 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 temporária 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 medicamentosa foram conduzidos com os componentes individuais de JANUMET, sitagliptina e metformina. **Fosfato de sitagliptina:** não exerceu efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de metformina, rosiglitazona, gliburida, sinvastatina, 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:** **Gliburida:** foram observadas diminuições na AUC e na C_{max} da gliburida, altamente variáveis, cujo significado clínico é incerto. **Furosemida:** em um estudo de interação medicamentosa, 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 nifedipina. **Fármacos catiônicos:** amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, trianteno, trimetoprima 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 hiperglicemia ou descontrole glicêmico, entre os quais tiazidas e outros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, compostos tireoideanos, estrogênio, anticoncepcionais orais, fenitoína, 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: Geral:** 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 sitagliptina em monoterapia:** a dose inicial usual deve ser de 50 mg de sitagliptina 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 relatada 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.**



A pesquisa clínica no Brasil

A pesquisa clínica é a porta de entrada para novas tecnologias em saúde. Historicamente o mundo tem aproximadamente cem anos de pesquisa clínica, e o Brasil encontra-se ainda incipiente nesse campo.

A pesquisa clínica no Brasil enfrenta muitas dificuldades, e isso tem repercussões importantes no cenário científico mundial, pois nosso país apresenta um desempenho tímido em termos qualitativos e quantitativos quando o assunto é pesquisa científica.

Vários fatores contribuem para que nosso desempenho seja desfavorável no campo da pesquisa em relação a outros países, pois enfrentamos uma série de obstáculos para sua expansão, valendo destacar alguns pontos que resumiremos a seguir:

- **Burocracia:** Algumas necessárias como avaliações do Comitê de Ética em Pesquisa, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Entretanto, a burocracia impera na importação de material científico, na liberação de fomento para ciência e tecnologia, e praticamente inviabiliza o intercâmbio com as instituições estrangeiras;

- **Distanciamento dos pesquisadores com o setor produtivo:** O distanciamento entre as Universidades e o setor produtivo é outra particularidade que limita o desenvolvimento da pesquisa científica no Brasil. Diferentemente de outros países com tradição em pesquisa, o setor produtivo brasileiro absorve um percentual reduzido de pesquisadores para os seus quadros, associado a isso, a evasão de nossos pesquisadores para outros países com melhores condições de ensino e pesquisa tem sido elevada;

- **Investimento do setor público em pesquisa:** O Brasil investe um percentual reduzido do seu PIB em pesquisa, os investimentos aplicados nas universidades pelas agências de fomento além de insuficientes são mal administrados;

- **Falta de incentivo à pesquisa nas universidades:** As finalidades de uma universidade abrangem o ensino, a pesquisa e a extensão. As universidades brasileiras têm seu foco quase que exclusivo para o ensino. É preciso reorientação com criação de mais incentivos para que o estudante tenha acesso à iniciação científica, prossiga nos cursos de pós-graduação, e aplique seu conhecimento nas atividades de extensão;

- **Desigualdades regionais em relação a recursos para programas de iniciação científica, mestrado e doutorado:** As diferenças na distribuição regional dos recursos científicos e tecnológicos são muito acentuadas. A maioria dos grupos de pesquisas atuantes no país desenvolve suas atividades científicas nas regiões Sudeste e Sul o que explicaria essas desigualdades;

- **Deficiência de infra-estrutura dos hospitais universitários:** A falta de infra-estrutura científica adequada e de recursos humanos atualizados e diversificados na maioria das universidades, tanto pública quanto privada, compromete e dificulta a pesquisa clínica em nosso país. Uma política de recuperação dos hospitais universitários, com qualificação de recursos humanos, com finalidades não apenas assistenciais como também voltadas para a pesquisa parece ser a alternativa adequada.

Apesar de tudo isso, é inegável que a produção científica brasileira tem tido um crescimento expressivo nos últimos anos, e poderemos criar condições para nos tornarmos uma das maiores nações em desenvolvimento na área de pesquisa clínica; para isso, necessitamos de investimento em políticas que estimulem a mesma, seja através do fomento, do estímulo educacional e do incentivo aos pesquisadores. Portanto, é de fundamental importância, para o avanço científico em nosso país, o estímulo à pesquisa científica, pois, com isso, poderemos avançar tanto no domínio da ciência como da tecnologia.

Luis Jesuino de Oliveira Andrade

Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Santa Cruz – Ilhéus – Bahia

Endocrinol. diabetes clín. exp. - VOL.XI - 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)
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.11, n 4 (Dezembro 2011 - Janeiro/
Fevereiro 2012) – Curitiba:
FEPAR/HUEC, 2000-

p.1361-1396 : il.; 29cm

Trimestral - Dezembro 2011 - Janeiro/Fevereiro 2012
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

Mariana Selbach Selbach, Janaina Krause, Paula Granzotto e Natáli Pimpão

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

Impressão: Total Editora Ltda

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

Revisão final:  Unidade de Diabetes Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Diagramação: 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 - miraluci.gama@yahoo.com.br

Sumário

Editorial	1363
Artigo de Revisão	
Hepatite C e Doenças Auto-Imunes da Tireóide <i>Autoimmune thyroid diseases, including Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis, are prevalent autoimmune diseases, affecting up to 5% of the general population</i>	1366
Debate	
Metformina: O Merecido Reconhecimento dos Milagres de uma Velha Droga <i>Recent researchs in the molecular field have been given new miracle to this old drug</i>	1370
Caso Clínico	
Uso de Vildagliptina Associado à Insulina em Paciente Diabético Adulto de Início Recente com GAD e ICA Positivo <i>The authors report a case of a patient with LADA (Late Adult Diabetes Autoimmunity), test positive for islet cell and GAD antibodies</i>	1375
Artigos Originais	
Impacto da Contagem de Carboidratos no Controle Glicêmico e na Qualidade de Vida de Diabéticos Tipo 1 <i>The medical nutrition therapy for diabetic patient aims normoglycemia maintenance and the healthy of diabetics needs supplements with a good nutrition</i>	1379
Tópicos em Clínica Médica	
Comprometimento Cardíaco em Pacientes Adultos com Artrite Idiopática Juvenil <i>Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is the most common rheumatic disease of childhood and a leading cause of disability</i>	1382
Manifestações Músculo-Esqueléticas em Gestantes <i>No association between joint laxity and musculoskeletal manifestations during pregnancy was found</i>	1387

Capa: Faculdade de Medicina do Montpellier - Montpellier, França - fundada no século XII é a mais antiga em atividade do mundo. A Faculdade de Medicina de Salerno foi a primeira faculdade de medicina no mundo ocidental, mas deixou de existir em princípios do século XIX. Hoje em dia a faculdade pertence à Universidade de Montpellier, chamada l'Université Montpellier 1. Seus bancos foram ocupados por personagens ilustres tais como Nostradamus, François Rabelais e Guillaume Rondelet. O ensino médico em Montpellier nasceu na prática em 1180, quando Guilherme VIII, promulgou uma lei autorizando o ensino da medicina. Em 26 de outubro de 1289, o papa Nicolau IV promulgou a constituição apostólica "*Quia Sapientia*", a todos os doutores e estudantes da cidade de Montpellier, criando assim oficialmente a Universidade de Montpellier.

Capa foto: banco de imagens Total Editora

ARTIGO DE REVISÃO

HEPATITE C E DOENÇAS AUTO-IMUNES DA TIREÓIDE *HEPATITIS C AND AUTOIMMUNE THYROID DISEASES*

LUIS JESUÍNO DE OLIVEIRA ANDRADE¹
LARISSA SANTOS FRANÇA²
LUCIANA SANTOS FRANÇA¹
ANA LIBIA OLIVEIRA FRANÇA DE SOUSA³
ALCINA MARIA VINHAES BITTENCOURT⁴
RAYMUNDO PARANÁ⁴

Descritores: Tireóide, Hepatite C, Interferon, Ribavirina, Auto-imunidade
Key-word: Thyroid, Hepatitis C, Interferon, Ribavirin, Autoimmunity

Resumo

As doenças tireoidianas auto-imunes (DAT), incluindo a tireoidite de Hashimoto e a doença de Graves, apresentam uma prevalência de até 5%, e são decorrentes da interação entre fatores genéticos e ambientais. Em indivíduos com hepatite C (HC) são relatados sinais de auto-imunidade, incluindo auto-anticorpos e doença auto-imunes. Dentre as manifestações extra-hepáticas da HC os distúrbios tireoidianos são os mais prevalentes. O mecanismo do desenvolvimento desses distúrbios ainda não foi esclarecido. Entretanto existe a hipótese de que ocorra uma reação imunológica cruzada por existirem seqüências parciais de alguns aminoácidos do vírus da hepatite C (HCV) com antígenos de tecido tireoidiano. Além disso, a capacidade do HCV em infectar células do sistema nervoso central levaria à disfunção do eixo hipofisário. Interferon-alfa (IFN- α) e ribavirina (RIBA) são a terapêutica atual utilizada da HC e tem sido associada a vários efeitos colaterais, incluindo a disfunção tireoidiana. O tratamento com IFN- α tem sido ligado ao desenvolvimento de DAT com uma incidência que varia de 2,5% a 42%, na dependência da dose, duração e características do paciente. Não se sabe se o IFN- α desencadeia a DAT ou se simplesmente piora uma disfunção tireoidiana subclínica pré-existente. Apresentamos uma revisão da literatura sobre o mecanismo de indução de disfunção auto-imune da tireóide no curso do tratamento da HC crônica com IFN- α e RIBA. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1366-1369.**

Abstract

Autoimmune thyroid diseases (AITD), including Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis, are prevalent autoimmune diseases, affecting up to 5% of the general population. AITD arises due to the interplay between environmental and genetic factors. Chronic hepatitis C (CH) individuals have been reported to show signs of autoimmunity, including autoantibodies and autoimmune diseases. Thyroid disorders are the most common disorders observed among the endocrine extra hepatic manifestations of hepatitis C virus (HCV) infection. The mechanism of such disorders is still unclear. It had been hypothesized that HCV might share partial sequences in a few amino acid segments with thyroid tissue antigens, thus causing an immunological cross reaction. Also the ability of HCV to infect central nervous system cells seems to be significant in the hypophysis-axis dysfunction. Interferon-alpha (IFN- α) plus ribavirin (RIBA) therapy for CH has been associated with many side effects, including thyroid dysfunction. The incidence of interferon induced thyroid autoimmunity has been reported to range from 2.5% to 42%, depending upon the dose and the duration of medical therapy and patient characteristics. It is not known whether IFN- α initia-

tes autoimmune thyroid disease or simply strengthens it in individuals with previous existent subclinical disease. This review includes a summary about the induced thyroid autoimmunity during the treatment of CH with IFN- α and RIBA. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1366-1369.**

INTRODUÇÃO

As doenças tireoidianas auto-imunes (DAT), como a tireoidite de Hashimoto e a doença de Graves, apresentam uma prevalência de até 5%, e são decorrentes da interação entre fatores genéticos e fatores ambientais (1). Tem sido relatado que indivíduos com hepatite C (HC) apresentam sinais de auto-imunidade, incluindo doenças auto-imunes e auto-anticorpos. O mecanismo do desenvolvimento desses distúrbios ainda não foi esclarecido. Entretanto existe a hipótese de que fragmentos do vírus da hepatite C (HCV) reajam imunologicamente de maneira cruzada com antígenos de tecido tireoidiano. Além disso, a capacidade do HCV em infectar células do sistema nervoso central levaria à disfunção do eixo hipofisário (2,3).

Geralmente a disfunção tireoidiana encontrada na HC pode incluir todas as formas de alterações tireoidianas como o hipotireoidismo, hipertireoidismo, tireoidite de Hashimoto ou aumento isolado de anticorpos anti-tireoidianos (AAT). Todavia na maioria dos estudos demonstrou-se uma maior prevalência do hipotireoidismo (4).

Pesquisas em indivíduos infectados com o HCV evidenciam uma prevalência de auto-anticorpos que varia de 25 a 66%, sendo os AAT um dos mais freqüentes. Destes, um percentual significativo desenvolvem disfunção tireoidiana (5,6).

Também a terapêutica da HC com interferon-alfa (IFN- α) e ribavirina (RIBA) tem sido associada a vários efeitos colaterais, incluindo a disfunção tireoidiana. DAT têm sido observada no curso da terapia com IFN- α não só para a HC como em outras doenças que necessitam do seu uso (7). Embora o IFN- α tenha potencial para desenvolvimento de auto-anticorpos tem sido evidente, fatores genéticos e ambientais também são fundamentais para o aparecimento dessas condições (8). Estudos prospectivos têm demonstrado que até 15% dos indivíduos com HC tratados com IFN- α podem desenvolver doença tireoidiana manifesta, e até 40% podem desenvolver AAT (9).

A combinação do interferon peguilado-alfa-2b (PEG-IFN- α) com a RIBA (10) tem sido usada desde 2001 para tratamento da HC. Essa associação parece potencializar o risco de disfunção tireoidiana uma vez que indivíduos tratados apenas com RIBA também desenvolvem DAT (11,12). A RIBA apresenta efeitos imuno moduladores que justificam disfunções tireoidianas, entretanto maiores dados sobre o papel da RIBA na DAT são ainda limitados (12,13).

¹Faculdade de Medicina - Universidade Estadual de Santa Cruz - Bahia.

²Faculdade de Tecnologia e Ciências - Salvador - Bahia

³Universidade Católica de Salvador - Bahia

⁴Faculdade de Medicina - Universidade Federal da Bahia.

E-mail: luis_jesuino@yahoo.com.br

O objetivo desse trabalho foi o de realizar uma revisão da literatura sobre as principais doenças tireoidianas associadas com a infecção crônica pelo HCV, bem com a possível indução de DAT no curso do tratamento da HC crônica com IFN- α e RIBA.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura a partir das publicações disponíveis nas principais bases de dados: Bireme, Medline e Scielo, utilizando palavras-chaves: "Tireóide", "Hepatite C"; "Interferon", "Ribavirina" e "Auto-imunidade", referentes ao período de 1992 a 2011. Foram ainda utilizados como referenciais livros-textos contemporâneos de especialistas da área de educação sobre tais temas. Após a pesquisa bibliográfica, foi feita a seleção e leitura dos artigos e livros-textos, buscando identificar conhecer quais são os aspectos da infecção do HCV associados à doença tireoidiana e quais são as evidências de que o tratamento com as drogas atualmente preconizadas levam à disfunções desta glândula.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Infecção pelo Vírus da Hepatite C

A infecção pelo HCV foi descrita pela primeira vez em 1970, quando a maioria das hepatites relacionadas às transfusões sanguíneas, não apresentavam os vírus A ou B da hepatite conhecidos à época. De forma que esta doença transmissível foi denominada de hepatite "não-A não-B". Somente em 1989 foi identificada a sequência do genoma do HCV, sendo então posteriormente aplicado o termo hepatite C para essa infecção (14).

O HCV é um vírus RNA de envelope único com polaridade positiva fazendo parte do gênero *Hepacivirus* da família *Flaviviridae* com 6 genótipos e mais de 70 subtipos (15).

A HC é uma infecção que se torna persistente em cerca de 80% dos indivíduos, sendo uma das principais causas de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Segundo estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 3% da população mundial são positivos para o HCV, com 3 a 4 milhões de novos casos a cada ano. A OMS considera a HC um problema de saúde pública mundial (16).

Em cerca de 30% dos indivíduos infectados pelo HCV o sistema imune consegue eliminar esse vírus do organismo (17). Entretanto de 55 a 85% dos indivíduos infectados evoluem para a forma crônica da infecção, sendo que 10 a 20% desenvolvem cirrose e 1 a 7% carcinoma hepatocelular em 20 a 30 anos (18).

Os dados sobre a história natural da HC são limitados, uma vez que o curso da doença é indolente e prolongado em muito dos indivíduos. A história natural da doença varia de acordo com a geografia, o consumo concomitante de álcool, a característica do vírus (genótipo, carga viral), co-infecção com outros vírus, além de outros fatores (19).

A transmissão é feita primariamente através da exposição ao sangue infectado. Entre os riscos de transmissão incluem a transfusão sanguínea realizada antes de 1992, uso de drogas endovenosas, transplante de órgão de um doador infectado, exposição profissional, hemodiálise, parto de mãe infectada (20). Atualmente com os métodos de rastreamento, a transmissão do HCV através de transfusão de sangue e derivados contaminados é de aproximadamente 1 para cada 500.000 a 2.000.000 transfusões (21).

A infecção aguda da HC é raramente diagnosticada em função da maioria dos indivíduos não apresentarem sintomatologia. Nos casos identificados de contaminação por transfusões sanguíneas, onde se melhor documentou o início da infecção aguda, cerca de 70 a 80% dos casos estavam assintomáticos (22). Indivíduos com suspeita de HC aguda devem ser testados com ensaios laboratoriais sensíveis, sendo o limite de detecção do HCV de 50 UI/ml ou menos. A taxa de mortalidade por HC

aguda é muito baixa (0,1% ou menos) e a infecção crônica é a evolução mais comum (23).

A HC é a etiologia mais freqüente de doença hepática crônica e cirrose, sendo a principal indicação para o transplante hepático na maioria dos países. É marcada pela persistência do HCV no sangue por pelo menos 6 meses após o início da infecção aguda (20). Nos indivíduos com doença hepática crônica, o diagnóstico de HC crônica só é correto quando os anticorpos anti-HCV e HCV RNA estão presentes (24).

A HC crônica geralmente tem curso indolente. O hepatócito é o foco primário, porém o vírus não é diretamente citotóxico. O dano hepático e de outros órgãos ocorrem em função de depósitos de imuno-complexos e estimulação auto-imune no curso de vários anos (17).

A patogênese da infecção pelo HCV envolve uma complexa interação entre fatores virais e resposta imune.

A administração do PEG-IFN- α e RIBA é atualmente a terapêutica padrão recomendada (25). Várias meta-análises e revisões sistemáticas confirmam que a combinação terapêutica descrita anteriormente é eficaz no tratamento dos indivíduos com HC (26).

Resposta Imune a Hepatite C

Os mecanismos do sistema imune envolvidos no clearance viral é um tema importante, não só para o desenvolvimento de vacinas como também para entender os processos imunopatológicos associados à infecção pelo HCV. O *clearance* viral após a hepatite aguda ou após a terapêutica com IFN- α está geralmente associado com forte resposta das células T CD4+ e CD8+, juntamente com um perfil de citocinas Th1. Além disso, a infecção crônica é caracterizada por um perfil de citocinas Th2 e baixa resposta imune celular. O HCV desenvolveu vários mecanismos para escapar da vigilância do sistema imunológico (27), tais como as respostas CD8-CTL aos antígenos HCV, restritas aos complexos de histocompatibilidade principais (MHC), com inibição ou mesmo insuficiente produção de complexo peptídico HCV-MHC, inibição direta das células CTLK e a falta de resposta às citocininas, entre outras, dos vários mecanismos de escape existentes.

A imunomodulação pela ação das células T pode desempenhar um papel fundamental na determinação da resposta à terapia com IFN- α . Indivíduos infectados em tratamento têm demonstrado um aumento da incidência de auto-imunidades, incluindo a geração de auto-anticorpos e algumas doenças auto-imunes como diabetes mellitus tipo 1, lupus eritematoso sistêmico, glomerulonefrite e tireoidite (28). O conhecimento dos eventos imunológicos envolvidos no *clearance* da infecção pelo HCV pode ajudar a elucidar os elementos necessários para o sucesso do tratamento.

Estudos feitos em indivíduos com boa resposta ao tratamento do HCV têm demonstrado que uma forte resposta imune celular policlonal está associada com a recuperação espontânea, enquanto a infecção crônica está associada a uma fraca resposta imune no sangue periférico e fígado (29). A análise da resposta de células T CD4, em indivíduos que clarearam o HCV espontaneamente, demonstrou que a maioria delas apresentou uma forte resposta contra as diferentes proteínas, tais como o core, NS4, NS5B e peptídeos (30). Resposta celular específica para o HCV pode ser detectada em pacientes recebendo terapia antiviral com clareamento do HCV RNA no sangue (31).

Tratamento da Hepatite C com IFN- α e RIBA e Expressão de Auto-imunidade

Tireoidiana

O desenvolvimento do PEG-IFN- α aumentou significativamente a taxa de erradicação do HCV em pacientes com HC crônica. Foram desenvolvidas duas formas de PEG-IFN, baseando-se em duas peguilações químicas: o 12-kDa PEG-

IFN- α 2b linear e o 40-KDa PEG- IFN- α 2a ramificado (32).

O desenvolvimento de disfunção tireoidiana durante a terapia combinada de IFN- α e RIBA tem apresentado uma frequência que varia de 4,7% a 27,8% dos indivíduos (11,12). A evidente associação entre DAT e o uso do IFN- α sugerem também que elevados níveis endógenos de IFN- α podem estar associada a ocorrência natural da auto-imunidade tireoidiana (33). Os fatores de riscos mais evidentes associados ao desenvolvimento de DAT no curso da terapia com IFN- α são o sexo feminino, a presença de AAT, especialmente o anticorpo anti-peroxidase, antes do início da terapia (34).

O desenvolvimento de doença tireoidiana em indivíduos com hepatite B crônica tratados com IFN- α é menor quando comparado com a HC, sugerindo que o HCV e o IFN- α podem ter um papel sinérgico na indução de DAT no curso da terapia antiviral (35). Supõe-se que partículas do HCV resultem em uma indução de IFN- α e produção de interferon-beta na glândula tireóide como parte da resposta imune inata (36). Os interferons pode também ativar células *killer* naturais, a maturação e proliferação de células dendríticas, a proliferação de células T de memória bem como prevenir apoptose de células T (37). Pesquisas demonstram que a indução de DAT por IFN- α foi reversível em 61,2% dos indivíduos com HC, incluindo 55,8% dos pacientes com hipotireoidismo e 69,7% dos pacientes com tireotoxicose (38). A forma PEG-IFN parece ter os mesmos efeitos que o IFN- α padrão (39).

A RIBA é um análogo de nucleosídeo com amplo espectro de atividade para vários vírus (RNA e DNA), apresentando prováveis efeitos imunomoduladores, e possivelmente estimula o sistema imunológico isoladamente ou em sinergia com o IFN- α levando a distúrbio da tireóide por mecanismo, também, auto-imune (40).

A RIBA pode também induzir a resposta imune não induzida pelo vírus, sugerindo que esta droga poderia ativar fenômenos auto-ímmunes em indivíduos predispostos. Isso foi bem demonstrado, pelo fato de que a resposta imune Th1-*like* é um importante fator para o desenvolvimento e manutenção de doenças auto-imune órgão-específico (41). Entretanto, a ação da RIBA na ocorrência dos distúrbios auto-ímmunes da glândula tireóide são limitados (11,42). Como a RIBA é um análogo da guanosina, vai desempenhar importantes efeitos imunológicos in vivo, na modulação Th1 e Th2, favorecendo a atividade Th1-*like*. Assim a RIBA poderia induzir o hipotireoidismo por ativação Th1-dependente de linfócitos T CD8 (43,44,45,46).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento com IFN- α para as várias condições tem sido associado com a DAT. A frequência de DAT induzida por IFN- α de acordo com os vários estudos varia de 2,5 a 42%, estando na dependência da dose, duração da terapia e características dos indivíduos a serem tratados. Ainda não se sabe se o INF desencadeia ou exacerba a DAT em indivíduos com doença subclínica.

O acompanhamento dos distúrbios tireoidianos induzido por IFN- α com hormônio tireoidiano antes da terapia com IFN- α podem necessitar de um aumento da dose hormonal no curso do tratamento da HC para posterior redução quando do final da terapêutica com IFN- α .

Referências

- Jacobson EM, Tomer Y. The Genetic Basis of Thyroid Autoimmunity. **Thyroid**. 2007; 10: 1089-153.
- Quaranta IF, Tran A, Regnier D. High prevalence of autoantibodies to hepatitis-C virus (HCV) in patients with anti-thyroid autoantibodies (letter). **J Hepatology**. 1993; 18:136.
- Piszko P, Fleischer K, Simon K, Serafińska S. Endocrine disorders in HCV infection. **Przegl Epidemiol**. 2006; 60:707-14.
- Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Ferrari SM, Ghinoi A, Mascia MT, Ferrannini E. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus: the thyroid disorders. **Recenti Prog Med**. 2005; 96:370-81.

- Antonelli A, Ferri C, Pampana A, Fallahi P, Nesti C, Pasquini M, Marchi S, Ferrannini E. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. **Am J Med**. 2004; 117:10-13.
- Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, Myrvang B, Bjoro T, Haug E, Bell H. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. **J Intern Med**. 2002; 251: 400-6.
- Kee KM, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Changchien CS, Lu SN, Wang PW. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis. **J Gastroenterol Hepatol**. 2006; 21:319-26.
- Selmi C, Lleo A, Zuin M, Podda M, Rossaro L, Gershwin ME. Interferon alpha and its contribution to autoimmunity. **Curr Opin Investig Drugs**. 2006; 7:451-6.
- Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. **Hepatology**. 2006; 43:661-72.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. **Lancet**. 2001; 358: 958-65.
- Paraná R, Cruz M, Lyra L, Cruz T. Subacute thyroiditis during treatment with combination therapy (interferon plus ribavirin) for hepatitis C virus. **J Viral Hepat**. 2000; 7:393-5.
- Carella C, Mazziotti G, Morisco F, et al. The addition of ribavirin to interferon- therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. **Eur J Endocrinol**. 2002; 146:743-9.
- Snell NJ. Ribavirin - current status of a broad spectrum antiviral agent. **Expert Opin Pharmacother**. 2001; 2:1317-24.
- Choo QL, Kou G, Weiner AJ, Overby LR, Bladley DW, Houghton M. Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**. 1989; 244:359-62.
- Lindenbach BD, Thiel HJ, Rice CM. Flaviviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM, Howley PM. (eds). **Fields Virology**, 2007 5th Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia.
- World Health Organization. Hepatitis C-global prevalence (update). **Weekly Epidemiological Record**. 1999; 74: 425.
- Hoofnagle J. Course and outcomes of hepatitis C. **Hepatology**. 2004; 36 (Suppl 1):S21-9.
- Pan QW, Henry SD, Scholte BJ, Tilanus HW, Janssen HLA, van der Laan LJW. New therapeutic opportunities for Hepatitis C based on small RNA. **World J Gastroenterol**. 2007; 13: 4431-6.
- Farrell G. Hepatitis C, other liver disorders, and liver health: a practical guide. **Sydney: MacLennan and Petty**, 2002.
- Chen SL, Morgan TR. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. **Int J Med Sci**. 2006; 3: 47-52.
- Dodd RY, Notari EP 4th, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. **Transfusion**. 2002; 42:975-9.
- Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. **J Exp Med**. 2001; 194:1395-406.
- Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. **Hepatology**. 2002; 36: S65-S73.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver. **J Hepatol**. 1999; 30: 956-61.
- Horváth G, Tolvaj G, Halász T, Stotz G. The role and the possibilities of natural interferon treatment for chronic hepatitis C: Our experiences with natural interferon treatment for patients debarred from combined antiviral treatment due to the STOP rule. **Orv Hetil**. 2007; 148:1545-50.
- Khuroo M, Khuroo MS, Dahab ST. Meta-analysis: a randomized trial of peginterferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C genotype 4. **Aliment Pharmacol Ther**. 2004; 20:931-8.
- Sher A, Coffman RL. Regulation of immunity to parasites by T cells and T cell derived cytokines. **Annu Rev Immunol**. 1992; 10: 385-409.
- Wilson LE, Widman D, Dikman SH, et al. Autoimmune disease complicating antiviral therapy for hepatitis C virus infection. **Semin Arthritis Rheum**. 2002; 32:163-73.
- Kamal S, Graham C, He Q, et al. Progression of fibrosis in

- chronic hepatitis C correlates with the kinetics of peripheral and intrahepatic hepatitis C-specific CD4+ T cell responses. **J. Infect. Dis.** 2004; 189:1140-50.
30. Lechmann M, Ihlenfeldt HG, Braunschweiger I, et al. T- and B-cell responses to different hepatitis C virus antigens in patients with chronic hepatitis C infection and in healthy anti-hepatitis C virus-positive blood donors without viremia. **Hepatology.** 1996; 24: 790-5.
 31. Quiroga JA, Llorente S, Castillo I, Rodríguez-Iñigo E, Pardo M, Carreño V. Cellular Immune Responses Associated with Occult Hepatitis C Virus Infection of the Liver. **J Virol.** 2006; 80:10972-9.
 32. Boulestin A, Kamar N, Sandres-Saune K, et al. Pegylation of IFN- α and Antiviral Activity. **J. Interferon Cytokine Res.** 2006, 26: 849-53.
 33. Prummel MF, Laurberg P. Interferon- α and Autoimmune Thyroid Disease. **Thyroid.** 2003, 13: 547-51.
 34. Bini EJ, Mehandru S. Incidence of Thyroid Dysfunction During Interferon Alfa-2b and Ribavirin Therapy in Men With Chronic Hepatitis C. A Prospective Cohort Study. **Arch Intern Med.** 2004; 164:2371-76.
 35. Fernandez-Soto L, Gonzalez A, Escobar-Jimenez F, et al. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs. hepatitis B before, during and after discontinuing interferon therapy. **Arch Intern Med.** 1998; 158: 1445-8.
 36. Lloyd AR, Jagger E, Post JJ, et al. Host and viral factors in the immunopathogenesis of primary hepatitis C virus infection. **Immunol Cell Biol.** 2007; 85:24-32.
 37. Tilg H. New insights into the mechanisms of interferon alpha: an immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine. **Gastroenterology.** 1997; 112:1017-21.
 38. Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. **Thyroid.** 1997; 7:891-6.
 39. Tran HA, Attia J, Jones TL, et al. Pegylated interferon-alpha-2-beta in combination with ribavirin does not aggravate thyroid dysfunction in comparison to regular interferon-alpha-2-beta in a hepatitis C population: meta-analysis. **J Hepatol Gastroenterol.** 2007; 22:472-6.
 40. Snell NJ. Ribavirin - current status of a broad spectrum antiviral agent. **Expert Opin Pharmacother.** 2001; 2:1317-24.
 41. Tam RC, Lim C, Bard J, Pai B. Contact hypersensitivity responses following ribavirin treatment in vivo are influenced by type 1 cytokine polarization, regulation of IL-10 expression, and costimulatory signaling. **J Immunol.** 1999; 163:3709-17.
 42. Sachithanandan S, Clarke G, Crowe J, Fielding JF. Interferon associated thyroid dysfunction in anti-D-related chronic hepatitis C. **J Interferon Cytokine Res.** 1997; 17: 409-11.
 43. Lowin B, Hahne M, Mattmann C, Tschopp J. Cytolytic T-cell cytotoxicity is mediated through perforin and Fas lytic pathways. **Nature.** 1994; 370:650-2.
 44. Lowin B, Hahne M, Mattmann C, Tschopp J. Cytolytic T-cell cytotoxicity is mediated through perforin and Fas lytic pathways. **Nature.** 1994; 370:650-2.
 45. Corssmit EP, Heyligenberg R, Endert E, Sauerwein HP, Romijn JA. Acute effects of interferon-alpha administration on thyroid hormone metabolism in health men. **J Clin Endocrinol Metab.** 1995; 80:3140-4.
 46. Lisker-Melman M, Di Bisceglie AM, Usala SJ, Weintraub B, Murray LM, Hoofnagle JH. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alpha. **Gastroenterology.** 1992; 102:2155-60.
- Recebido em: 07-11-2011
 Revisado em: 22- 11-2011
 Aceito em: 30- 11-2011
 Conflito de interesse: nenhum
 Endereço para correspondência:
 Luis Jesuíno de Oliveira Andrade
 Rua Nações Unidas, 511 – Centro
 CEP: 45.600-673 Itabuna – Bahia – Brasil

DEBATE

METFORMINA: O MEREcido RECONHECIMENTO DOS MILAGRES DE UMA VELHA DROGA

METFORMIN: THE DESERVED RECOGNITION OF THE MIRACLES OF AN OLD DRUG

MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA

Descritores: Metformina, AMPKinase, Tecido adiposo, Fígado
Key words: Metformin, AMPKinase, Fat tissue, Liver

Resumo

A metformina é uma droga hipolipemiante com 50 anos de mercado. Nestes anos, muito se tem descoberto sobre suas ações. Novas descobertas no campo molecular tem atribuído novos milagres a esta velha droga. Através de seu comportamento como uma verdadeira agonista da insulina, muito se tem atribuído a esta medicação que deixa de ser um simples hipoglicemiante para se tornar um verdadeiro tratamento molecular. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1370-1374.**

Abstract

Metformin is a drug with 50 years old market. These years many discoveries have been made about its actions. Recent researchs in the molecular field have been given new miracle to this old drug. Through its actions as an insulin agonist, metformin has become much more than a simple drug to treat diabetes to be a real molecular treatment. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1370-1374.**

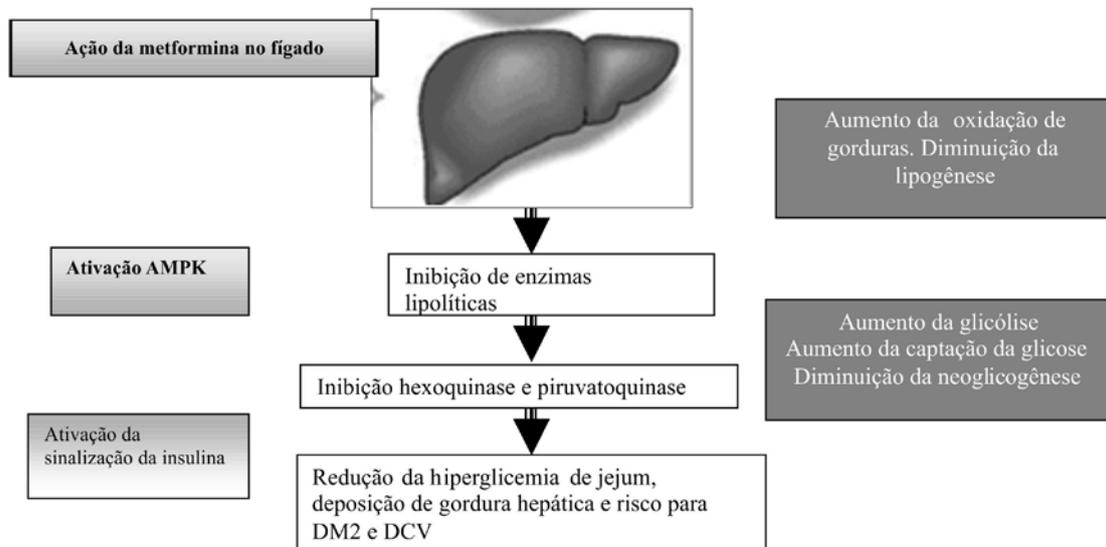
INTRODUÇÃO

A metformina (MT) é o mais antigo sensibilizador de insulina existente no mercado. Sua principal ação como glicoregulador é na produção hepática de glicose e no metabolismo dos lipídios, através da supressão da lipólise com diminuição do LDL (1) e, além disso exerce inúmeras ações pleiotróficas em

outros tecidos, como a cardioproteção em diabéticos obesos (2). A Supressão da neoglicogênese ocorre através de enzimas chaves ativadas pela AMPK (5-AMP-activated protein kinase) aumentando a captação da glicose e a glicólise através da ativação da hexoquinase e piruvatoquinase. A metformina suprime a lipólise pela diminuição da atividade da acetyl-CoA carboxylase (ACC), também via AMPK dependente o que diminui a lipogênese e aumenta a oxidação dos ácidos graxos (3,4). Atualmente é o hipoglicemiante oral recomendado como tratamento de primeira linha (1).

AÇÃO HEPÁTICA

A ação hepática da metformina é feita através da inibição de enzimas chaves na neoglicogênese (phosphoenolpyruvato carboxykinase, fructose-1,6-bisphosphatase, and glucose-6-phosphatase), e aumento da fosforilação hepática do substrato de receptor de insulina tipo 1 e 2 (IRS2, IRS2) (5). Alguns estudos têm mostrado a redução do metabolismo mitocondrial pela metformina com diminuição da energia necessária para a produção e ação de enzimas importantes na neoglicogênese. Para o gasto de glicose intracelular e controle da glicemia ocorre aumento da glicólise via glucoquinase e piruvato quinase e aumento da re-esterificação dos ácidos graxos no tecido adiposo visceral reduzindo a lipólise e o aporte de ácidos graxos para o fígado com conseqüente diminuição da neoglicogênese (5,6).



Adap ref 5

Figura 1

A Metformina diminui a oferta de ácidos graxos (ACGXs) ao fígado pela supressão da atividade da acetil coA carboxilase (enzima envolvida em precursores da inibição da oxidação dos AGRXs na mitocôndria) (7). A inibição da carboxilase diminui a

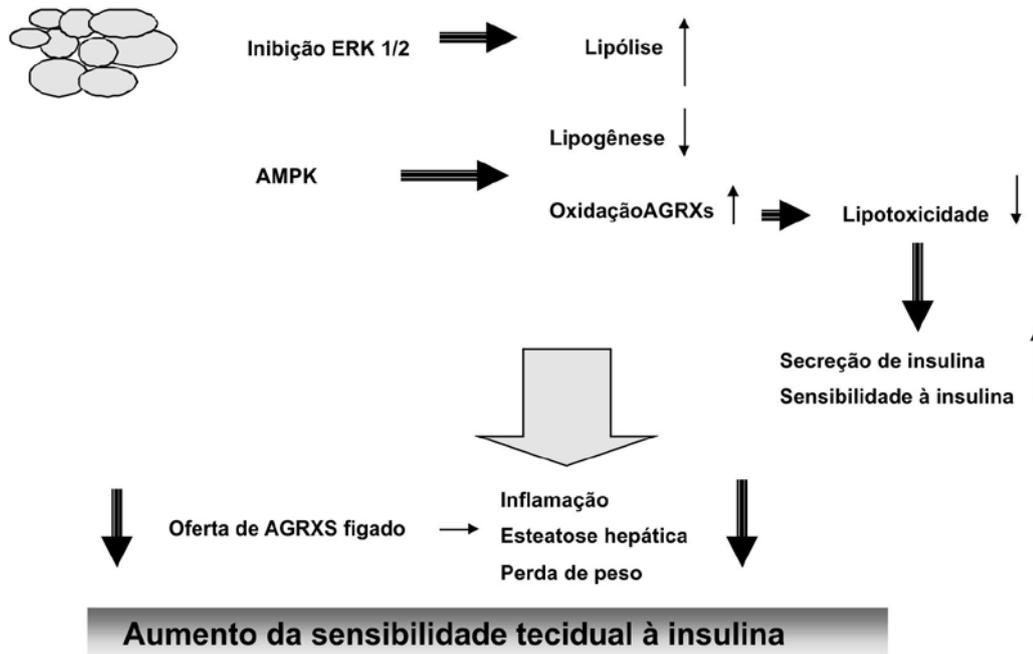
síntese de ACGRXs e aumenta a sua oxidação via carnitine palmitoyltransferase. Esta enzima catalisa a entrada de ACGRXs de cadeia longa dentro da mitocôndria. Conseqüentemente ocorre a diminuição do armazenamento intra hepático de gordura com

Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: mimaluci.gama@yahoo.com

tecido adiposo à insulina. Atualmente vários investigadores têm mostrado que a pequena perda de peso induzida pela

metformina é mais as custas do tecido subcutâneo periférico do que do visceral (20).

Ação da metformina no tecido adiposo



Adap ref 5

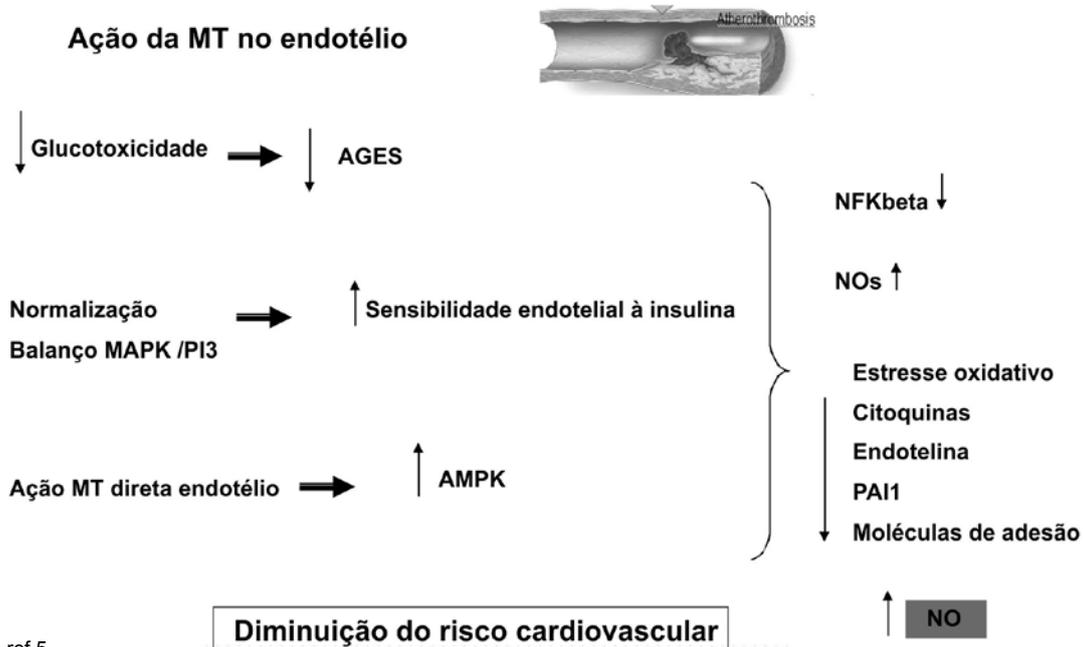
Figura 3

METFORMINA E ENDOTÉLIO

Importante efeito da metformina no endotélio é exercido através de sua ação *like* insulina com melhora da sensibilidade à insulina e diminuição da hiperglicemia. Em cultura de células aórticas endoteliais bovinas demonstrou-se ação da MT na produção da sintase do óxido nítrico (NO), em humanos foi demonstrado diminuição da apoptose induzida pela hiperglicemia. Este efeito é exercido através da inativação do estresse oxidativo o que torna a membrana interna da mitocôndria menos permeável a proteínas com função apoptóticas. A MT atenua a ativação do fator nuclear NF Kb quando o endotélio é exposto a citocinas inflamatórias. Acredita-se que este efeito seja produzido pela redução da expressão de genes pró-inflamatórios e de genes ligados as proteínas de adesão. A metformina é uma grande mimetizadora da insulina na ativação da PI3 e pela ativação da MAPK, produz um balanço positivo entre a PI3 e a MAPK que

inibe a endotelina, um potente vasoconstritor, à produção de moléculas de adesão como a seletina e a produção do PAI1 (inibidor do ativador do plasminogênio). A MT em doses relevantes inibe TNF alfa, IL6, e a via inflamatória NFK beta. A ativação do AMPK estimula a oxidação dos AGRXs nas células endoteliais por suprimir a síntese do DAG (diacylglycerol) pela inibição da glicerol aciltransferase 3 fosfato. Portanto a ação da MT no endotélio diminui a lipotoxicidade com diminuição da produção de superóxidos e aumento da atividade do NO (23). Em resumo, a ação da MT no endotélio resume-se na diminuição da glicotoxicidade com diminuição da formação dos produtos finais glicosados (AGES). A diminuição da glicemia melhora o hiperinsulinismo e a resistência à insulina. A nível molecular existe um efeito sinérgico entre a MAPK e a PI3 local intracelular de ação da MT *like* insulina. Estas ações contribuem para a diminuição de citocinas, NFK beta e aumento da viabilidade do NO (5,23). Fig 4.

Ação da MT no endotélio



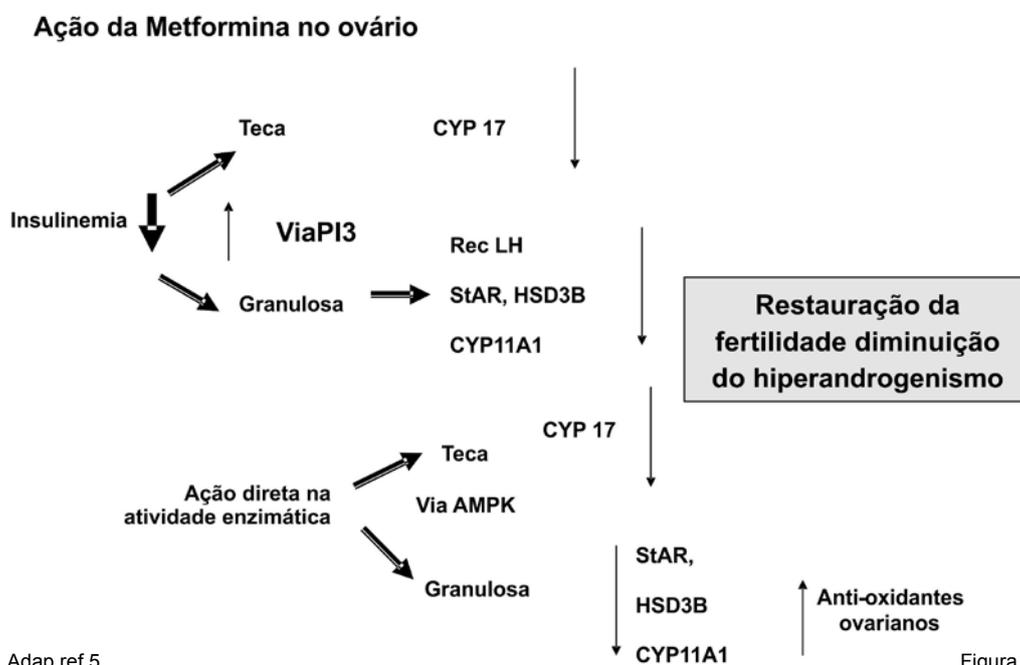
Adap ref 5

Figura 4

METFORMINA E OVÁRIO

A ação da MT no ovário se faz por via indireta através da diminuição dos níveis de insulina, a qual age diretamente no ovário ou por uma ação direta da droga no ovário. A MT na teca ovariana via ação PI3 exercida pela modulação da insulina, diminui a atividade da CYP 17 hidroxilase em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP). A insulina na granulosa tem ação na inibição da expressão de receptores do LH, e na atividade de várias enzimas esteroidogênicas; 17 α -hydroxylase/17,20-lyase (CYP17), 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -HSD), P450 side-chain cleavage (P450_{scc}) e na StAR protein (24).

Em células tumorais da teca, *in vitro*, a MT por ação direta, mostrou diminuir a produção de androstenediona, com prioridade de supressão na atividade das enzimas 17 α -hydroxylase/17,20-lyase (CYP17). A ativação da AMPK pela MT em ação direta, diminui a ação enzimática na granulosa ovariana e a atividade das enzimas STAR, HSD3- β e CYP11A1. Outra ação interessante na granulosa é o aumento intra celular ovariano de enzimas antioxidantes (25). Fig 5. Como consequência das ações diretas e indiretas, a MT reduz os níveis de androgênio circulantes, diminui os níveis basais do FSH, estradiol e progesterona e restaura a ritmicidade hormonal com consequente ovulação (5,24,25).



METFORMINA E CÂNCER

Um recente estudo mostrou a diminuição da incidência de câncer em diabéticos usuários de metformina quando comparados a não diabéticos, mostrando ser este o mais novo milagre desta velha droga (26). Outros estudos também têm mostrado diminuição da incidência de câncer de cólon e de mama com o uso da MT (27). A MT, segundo pesquisas, inibe o crescimento tumoral através de vias supressoras tumorais que envolvem indiretamente a ativação da AMPK, a chave para o balanço celular do ATP/AMP (27,28). Também é demonstrado envolvimento desta via em ativar supressores de genes tumorais como o LKB1 (*Peutz-Jegher tumor suppressor gen*), principalmente em tumores do cólon. A insulina pela ativação de receptores do IGF1 (fator de crescimento celular like insulina) tem franca ação no crescimento celular. A MT diminui o hiperinsulinismo pelo aumento da sensibilidade à insulina e age como supressora da produção do IGF1 (28). Estudos com a droga *in vitro* comprovaram a ação destrutiva da MT em células tronco tumorais (26,27,28).

A associação diabetes e HDL baixo tem sido preconizada como fator de risco para câncer. A apoproteína A1 a principal apo do HDL tem ação anti-oxidante e ativadora da AMPK. Autores têm aconselhado o uso da MT em diabéticos com HDL e Apo A1 baixos (29).

OS EFEITOS ADVERSOS DO MILAGRE

Os 50 anos de mercado da metformina faz dela uma droga conhecida e segura em relação aos seus efeitos colaterais. Basta saber usá-la para tirar da mesma o máximo de proveito. Em 10% a 20% dos paciente existem sintomas gastrointestinais como náuseas, flatulência, dores abdominais e diarreia. Na sua grande maioria a sintomatologia é devido a falta de aderência à dieta, pois um dos seus efeitos farmacológicos é a inibição da absorção da glicose que é ofertada ao cólon em maior quantidade promovendo diarreia fermentativa. Além disso existe também alteração na absorção dos sais biliares o que pode tornar insuportável o tratamento com a MT. A maioria dos sintomas desaparecem em 3 a 4 semanas e para obtenção de maior aderência do paciente ao tratamento é necessário aumentar vagarosamente a droga até atingir 2-2.5gr/dia. A metformina de liberação cronogramada tem sido melhor tolerada (5).

A inibição da absorção em íleo distal da vitamina B12 tem sido relatada em pacientes idosos com longo tempo de tratamento. No entanto existem relatos sobre hipovitaminose por B12 com pouco tempo de uso da MT. As causas deste efeito são pouco conhecidas, as mais discutidas são: alteração da motilidade intestinal, alteração da flora e efeito celular no me-

tabolismo de cálcio. A neuropatia pela deficiência de B12 pode ser confundida por neuropatia periférica diabética. A associação de deficiência de B12 com hiperhomocisteinemia aumenta o risco de eventos cardiovasculares. Recomenda-se dosagem de B12 durante o uso da medicação (30).

Em relação ao seu uso em nefropatia diabética a preconização em bula é feita com creatinina de 1.5mg/dl para homens e 1.4mg/dl para mulheres. No entanto, a medicação muitas vezes é feita baseando-se no *clearance* de creatinina o que se torna confuso devido à dificuldade deste método medir a função renal real. Diante disso publicações têm mostrado que a grande maioria dos pacientes que usam a droga baseados no *clearance*, na realidade, tem a creatinina em torno de 1.7mg/dl. Estes estudos apesar de *off label* tem mostrado que o uso da MT com creatinina \leq 1.7mg/dl pode ser considerada. Baseando-se no *clearance* de creatinina entre 30-40, diminuir pela metade e abaixo de 30 se contra-indica o seu uso (31).

A acidose láctica é um efeito colateral muito grave atribuído à classe das biguanidas. A metformina liga-se com muito baixa afinidade à membrana mitocondrial, não impedindo portanto a oxidação do ácido láctico. Seu uso é contra-indicado em situações de hipóxia e má perfusão tecidual (5,32).

CONCLUSÃO

A metformina durante muitos anos fez parte do arsenal para o tratamento diabético quando os únicos existentes no mercado eram as sulfas, insulinas tipo NPH e regular. Sua primeira proposta de tratamento era sua ação no fígado diminuindo a produção endógena de glicose. Durante todo este tempo, com os novos conhecimentos em medicina molecular, a proposta de tratamento do diabetes tornou-se abrangente em novos tecidos envolvidos no metabolismo e aproveitamento da glicose. Hoje em dia seu envolvimento na supressão do crescimento tumoral faz acreditar que milagres existem e que podem advir de uma velha droga com 50 anos de idade e cujo preço torna acessível o tratamento do diabetes.

Referências

1. Wendy L. Bennett, Nisa M. Maruthur, Sonal Singh, Jodi B. Segal, Lisa M. Wilson, Ranee Chatterjee, Spyridon S. Marinopoulos, Milo A. Puhon, Padmini Ranasinghe, Lauren Block, Wanda K. Nicholson, Susan Huffless, Eric B. Bass, and Shari Bolen Comparative Effectiveness and Safety of Medications for Type 2 Diabetes: An Update Including New Drugs and 2-Drug Combinations *Annals of Internal Medicine* 2011; 154 (9), 602-18
2. (UKPDS) Group UKPDS Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study. *Lancet* 1998; 352:854–865
3. Cheng JT, Huang CC, Liu IM, Tzeng TF & Chang CJ. Novel mechanism for plasma glucose-lowering action of metformin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2006 55, 819–825.
4. Mithieux G, Guignot L, Bordet JC & Wiernsperger N. Intrahepatic mechanisms underlying the effect of metformin in decreasing basal glucose production in rats fed a high-fat diet. *Diabetes* 2002; 51, 139–143.
5. Evanthia Diamanti-Kandarakis, Charikleia D Christakou, Eleni Kandaraki¹ and Frangiskos N Ecónomou Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome *European Journal of Endocrinology* 2010; 162, 193–212
6. Cleasby ME, Dzamko N, Hegarty BD, Cooney GJ, Kraegen EW & Ye JM. Metformin prevents the development of acute lipid induced insulin resistance in the rat through altered hepatic signaling mechanisms. *Diabetes* 2004; 53, 3258–3266.
7. Viollet B, Foretz M, Guigas B, Horman S, Dentin R, Bertrand L, Hue L & Andreelli F. Activation of AMP-activated protein kinase in the liver: a new strategy for the management of metabolic hepatic disorders. *Journal of Physiology* 2006; 574, 41–53.
8. Fujii N, Jessen N & Goodyear LJ. AMP-activated protein kinase and the regulation of glucose transport. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2006; 29, E867–E877.
9. Oakhill JS, Steel R, Chen ZP et al AMPK is a direct adenylate charge-regulated protein kinase. *Science* 2011 332:1433–1435
10. X. Stephenne M, Foretz N, Taleux G. C, Van der Zon E, Sokal L, Hue B, Viollet B. Guigas Metformin activates AMP-activated protein kinase in primary human hepatocytes by decreasing cellular energy status *Diabetologia*. 2011;54(12):3101-10
11. Guigas B, Taleux N, Foretz M et al AMP-activated protein kinase-independent inhibition of hepatic mitochondrial oxidative phosphorylation by AICA riboside. *Biochem J* 2007; 404:499–507
12. Wilcock C, Bailey CJ Accumulation of metformin by tissues of the normal and diabetic mouse. *Xenobiotica* 1994; 24:49–57
13. Wilcock C, Wyre ND, Bailey CJ Subcellular distribution of metformin in rat liver. *J Pharm Pharmacol* 1991; 43:442–444
14. Musi N, Hirshman M, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, Rooyackers O, Zhou G, Williamson JM, Ljungvist O, Efendic S, Moller DE, Thorell A & Goodyear LJ. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002 51 2074–2081.
15. Kumar N & Dey CS. Metformin enhances insulin signalling in insulin-dependent and independent pathways in insulin resistant muscle cells. *British Journal of Pharmacology* 2002 137 329–336.
16. Musi N, Hirshman M, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, Rooyackers O, Zhou G, Williamson JM, Ljungvist O, Efendic S, Moller DE, Thorell A & Goodyear LJ. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002 51 2074–2081.
17. Temofonte N & Sajan M. P & et al Combined thiazolidinedione–metformin treatment synergistically improves insulin signalling to insulin receptor substrate-1-dependent phosphatidylinositol 3-kinase, atypical protein kinase C and protein kinase B/Akt in human diabetic muscle *Diabetologia* 2009; 52:60–64
18. Lenhard JM, Kliewer SA, Paulik MA, Plunket KD, Lehmann JM & Weiel JE. Effects of troglitazone and metformin on glucose and lipid metabolism: alterations of two distinct molecular pathways. *Biochemical Pharmacology* 1997 54 801–808.
19. Ren T, He J, Jiang H, Zu L, Pu S, Guo X & Xu G. Metformin reduces lipolysis in primary rat adipocytes stimulated by tumor necrosis factor- α or isoproterenol. *Journal of Molecular Endocrinology* 2006 37 175–183
20. Fujimoto WY, Jablonski KA, Bray GA, Kriska A, Barrett-Connor E, Haffner S, Hanson R, Hill JO, Hubbard V, Stamm E, Pi-Sunyer FX & for the Diabetes Prevention Program Research Group. Body size and shape changes and the risk of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2007 56 1680–1685.
21. Klein J, Westphal S, Kraus D, Meier B, Perwitz N, Ott V, Fasshauer M & Klein HH. Metformin inhibits leptin secretion via a mitogen-activated protein kinase signalling pathway in brown adipocytes. *Journal of Endocrinology* 2004 183 299–307.
22. Christ-Crain M, Kola B, Lolli F, Fekete C, Seboek D, Wittmann G, Feltrin D, Igreja SC, Ajodha S, Harvey-White J, Kunos G, Muller B, Pralong F, Aubert G, Arnaldi G, Giacchetti G, Boscaro M, Grossman AB & Korbonits M. AMP-activated protein kinase mediates glucocorticoid-induced metabolic changes: a novel mechanism in Cushing's syndrome. *FASEB Journal* 2008; 22, 1672–1683.
23. McCarty MF. AMPK activation as a strategy for reversing the endothelial lipotoxicity underlying the increased vascular risk associated with insulin resistance syndrome. *Medical Hypotheses* 2005; 64 1211–1215.
24. La Marca A, Morgante G, Palumbo M, Cianci A, Petraglia F & De Leo V. Insulin-lowering treatment reduces aromatase activity in response to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2002; 78 1234–1239.
25. Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D & Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertility and Sterility* 2003; 79 956–962.
26. Craig J. Currie, Chris D. Poole, Sara Jenkins-Jones, Edwin A.M. Gale, Jeffrey A. Johnson, and Christopher L.I. Morgan Mortality After Incident Cancer in People With and Without Type 2 Diabetes: Impact of metformin on survival *Diabetes Care* 2012 35:299-304
27. Ben Sahara I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Bost F Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther* 2010; 9:1092–1099
28. Zhi-Jiang Zhang, Zhi-Jie Zheng, Haidong Kan, Yiqing Song, Wei Cui, Genming Zhao, Kevin E Reduced Risk of Colorectal Cancer With Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes *Diabetes Care*, 2011; 34, 2323-2328
29. Xilin Yang, Wing Yee So, Ronald C.W. Ma, Alice P.S. Kong, Heung Man Lee, Linda W.L. Yu, Chun-Chung Chow, Risa Ozaki, Gary T.C. Ko, Juliana C.N. Chan Low HDL Cholesterol, Metformin Use, and Cancer Risk in Type 2 Diabetes: The Hong Kong Diabetes Registry *Diabetes Care* 2011; 34:375-380;
30. Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, Mills DJ & Stadel BV. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study. *Diabetes Care* 2005; 28 539–543.
31. Kasia J. Lipska, Clifford J. Bailey, and Silvio E. Inzucchi Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency *Diabetes Care* 2011; 34:1431-1437
32. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G & Salpeter E. Risk of fatal and non-fatal lactic acidosis with metformin in type 2 diabetes. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163 2294–2602.

Recebido em: 18-02-2012

Revisado em: 29-02-2012

Aceito em: 31-02-2012

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama

Alameda Augusto Stefeldt 2134

CEP: 80520560 Curitiba PR

CASO CLÍNICO

USO DE VILDAGLIPTINA ASSOCIADO À INSULINA EM PACIENTE DIABÉTICO ADULTO DE INÍCIO RECENTE COM GAD E ICA POSITIVO *VILDAGLIPTIN ASSOCIATED WITH INSULIN IN AN ADULT PATIENT WITH RECENT ONSET DIABETES WITH GAD AND ICA POSITIVE*

ADRIANA ESPINOSA DIAS*
FABIO FRANCISCO GOMES*
IVETE NAHOMI YAMAGUTI*
LEANDRO ARTHUR DIEHL*
MARIA DA PENHA BELAVENUTA*
OTTON LUIS RAFFO SOUZA*
RENATA DINARDI BORGES LIBONI*
ROSANGELA MARIA FREIRE KOBAYASHI*
RUBENS MARTINS JUNIOR*
VALERIA PAPP DE CASTRO*
VICTOR HUGO FERREIRA*

Descritores: Diabetes tipo LADA, Insulina, Inibidores da DPP4, Peptídeo C, Diabetes tipo 1
Keywords: Diabetes LADA, Insulin, DPP4 inhibitors, C peptide, Type 1 diabetes

Resumo

Os autores relatam um caso clínico de paciente com diabetes tipo LADA (Late Adult Diabetes Autoimmunity), com anticorpo anti-ilhota e anti GAD positivos e que apresentou uma boa resposta ao tratamento com a vildagliptina associada à insulina glargina. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1375-1378.**

Abstract

The authors report a case of a patient with LADA (Late Adult Diabetes Autoimmunity), test positive for islet cell and GAD antibodies. The patient progressed with a good response to treatment with vildagliptin associated with insulin glargine. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1375-1378.**

INTRODUÇÃO

A presença de autoanticorpos também fez com que, durante muito tempo, o diabetes com anticorpos positivos fosse classificado como diabetes tipo 1. Muitas vezes, é difícil a distinção clínica dos tipos de diabetes; exames como determinação de autoanticorpos, e até mesmo de antígenos de histocompatibilidade (HLA) não esclarecem o tipo de diabetes em um grande número de pacientes (2). A seguir, apresentamos um caso de um paciente diabético em que a classificação deixa dúvidas entre DM tipo 1 ou DM tipo LADA (tipo 1.5 ou Late Adult Diabetes Autoimmunity), talvez até se possa classificar tais diabéticos com tipo 1.7.

CASO CLÍNICO

Em 18-11-2008, CRB, 29 anos, masculino, branco, referia dores nos membros inferiores, poliúria, polidipsia com duração de 2 semanas e emagrecimento de 10 kg em 6 meses.

Na revisão de sistemas, o paciente referia obstipação intestinal. Negava tabagismo, etilismo ou patologias anteriores.

Antecedentes familiares: avós diabéticos e mãe com hipotireoidismo autoimune.

Ao Exame Físico: Peso: 79,2kg; IMC: 23,4kg/m²; PA: 120/80mmHg. Sem hálito cetônico. Sem particularidades em relação ao exame físico geral. Glicemia capilar realizada no momento do exame físico: 417mg/dl.

Conduta: Insulina glargina 14U e insulina aspart conforme glicemia capilar antes das principais refeições associada à dieta com contagem de carboidratos.

Exames Laboratoriais: Glicemia 239mg/dl; HbA1c 14,1%; colesterol total 208mg/dl; triglicerídeos 114mg/dl; TSH 0,96mU/L; T4L 1,05ng/dl. Urinálise: glicosúria e cetonúria.

Evolução: No retorno, 4 dias depois, o paciente havia iniciado glargina, mas recusou o uso de insulina aspart, queixando-se do número de picadas/dia sendo solicitada uma outra alternativa. A opção foi o uso de um inibidor da DPP4, no caso, a vildagliptina, 50mg 2x/dia, até os resultados de anticorpos e peptídeo C. Após 1 mês, retornou sem queixas e ganho de 2,3kg. A automonitorização mostrou bom controle glicêmico, com algumas hipoglicemias.

Exames no retorno: Anticorpos anti-ilhotas de Langerhans: 4,10U/ml (método Elisa; valor de referência normal inferior 0,5U/ml).

Peptídeo C: 0,30ng/ml (1,1-4,4). Anticorpo Anti GAD (des-carboxilase do ácido glutâmico) 32,5 IU/mL (método Elisa; valor de referência normal inferior a 10,0 IU/mL)

Não foi realizado anticorpo anti-tirosina fosfatase (IA2).

Conduta: Diminuída glargina e mantida vildagliptina.

13/11/2009

Paciente retorna, após 1 ano, assintomático. Consultou outro profissional que manteve a conduta. Ganhou 2 kg, chegando a 83,5kg (IMC 24,6kg/m²). Glicemias controladas.

30/06/2011

Dois anos e meio depois, permanece sem queixas, com monitorização glicêmica adequada (glicemias de jejum 100-120mg/dl, pós-prandiais <145mg/dl). Evolução da hemoglobina glicada na Tabela 1.

Novo peptídeo C: 1,57ng/ml.

Conduta Atual: Mantido esquema: glargina 8U e vildagliptina 50mg 2x/dia.

Tabela 1 - Exames laboratoriais.

Data	HbA1c (%)	Peptídeo C (ng/ml) *
18/11/2008	14,1	0,30
12/07/2009	7,9	
12/11/2009	6,8	
01/03/2010	6,6	
20/04/2011	6,3	
30/06/2011	6,8	1,57

* Em jejum. Referência: 1,1-4,4ng/ml.

*Grupo de Estudos de Endocrinologia e Diabetes do Norte do Paraná.
E-mail : rosangelakobayashi@hotmail.com e/ou ffgendocrino@hotmail.com

DISCUSSÃO

Na rotina do consultório endocrinológico é comum o atendimento de diabéticos que recusam tratamento com insulina, por medo de hipoglicemias, do "vício" do uso da insulina e, principalmente, o medo das múltiplas picadas. Apesar de o paciente ter respaldo legal em recusar o tratamento proposto, o endocrinologista deve fazer o possível para convencê-lo ou encontrar alternativas de possíveis tratamentos (3).

Clinicamente o diagnóstico diferencial entre diabetes tipo 1 ou diabetes tipo LADA (1) muitas vezes deixa dúvidas. Neste caso, tendo em vista a idade do paciente (29 anos), emagrecimento insidioso em 6 meses e a ausência de cetoacidose diabética (CAD), optou-se pelo diagnóstico de diabetes de etiologia auto-imune do adulto ou diabetes tipo LADA (1,2). Pela recusa do paciente em receber múltiplas picadas de insulina e pela suspeita de LADA decidiu-se pela introdução de um inibidor da DPP4 associado à insulina basal tipo glargina. Explicou-se ao paciente os riscos de complicações advindas da hiperglicemia crônica, assim como a respeito do tratamento não ser aprovado por nenhum órgão ou sociedade em nosso país. A melhora rápida das glicemias, tanto em jejum como pós-prandiais, a queda acentuada da hemoglobina glicada e a necessidade de posterior diminuição de insulina basal apoiou o diagnóstico de um diabetes autoimune insidioso do adulto.

Na nova classificação a idade associada à instalação insidiosa da doença e presença de autoanticorpos são usados como critérios diagnósticos. Alguns estudos de revisão são discordantes na idade de início do LADA (4). Quanto mais jovem o diabético, esse exibirá maior correlação com fatores desencadeantes exógenos com a rubéola, lactoalbumina que apresenta estreita relação com grupos étnicos. Outros autores não consideram a idade, mas sim a evolução da hiperglicemia como fator relevante, isto é, independência de insulina no início da doença. Alguns estudos mostram que, mesmo diabéticos tipo 2 obesos, com anticorpos positivos evoluem mais rapidamente para o uso de insulina do que indivíduos DM2 obesos com anticorpos negativos (5).

Os critérios diagnósticos atuais de LADA indicados pela literatura são: a idade no diagnóstico entre 25 e 65 anos; a ausência de CAD ou hiperglicemia acentuada sintomática no diagnóstico ou imediatamente após, sem necessidade de insulina por pelo menos 6 a 12 meses (diferenciando-se do DM1 do adulto); e a presença de auto-anticorpos principalmente o GAD, o que o diferencia do DM2 no adulto (6). No caso o paciente tinha ICA e GAD positivos, não foi realizado anticorpo IA2, o qual também, quando positivo mostra um processo muito mais grave de insulite, compatível com diabetes auto-imune tipo 1 (2).

O estudo do HLA para a suscetibilidade genética do diabetes também auxilia no diagnóstico. A presença de HLA-DQB1*0302 indica alto risco de necessidade de tratamento inicial com insulina, enquanto HLA-DQB1*0602 e HLA-DQA1*0102 são haplótipos de proteção contra a perda de células beta e pacientes com esses haplótipos dificilmente apresentam alta titulação de GAD (7). Em nosso meio o estudo do HLA é muito dispendioso e, portanto impraticável.

Variações alélicas de *loci*, não ligados ao HLA tem sido associados ao DM1. Aumento da frequência de antígenos 4 do linfócito T, com genótipo A/G têm sido vistos tanto em DM1 como no LADA, sugerindo um papel semelhante em ambos os tipos de diabetes (8). Associação do LADA com anti-GAD positivo, com alterações genéticas do TCF7L2 têm sido descritas. Como já se sabe é forte a associação das alterações genéticas deste gene com DM2. Portanto, o LADA pode exibir tanto determinantes genéticos do diabetes do tipo 1 como do tipo 2.

Visto que o paciente não aceitou análogo de ação rápida às refeições, ocasiões onde existem maiores variações da glicemia, optou-se pelo uso da vildagliptina pelo fato de existirem publicações a respeito dos seus efeitos benéficos na massa secretória de insulina e na diminuição da variabilidade

glicêmica (9). Houve uma boa resposta associada à diminuição da dose de glargina, o que respaldou a continuação do uso do inibidor da DPP4.

O peptídeo C, para estudo de função residual de célula beta, também é de grande auxílio no diagnóstico. Alguns autores preferem a dosagem seriada à medida que se diminui a glicemia à prova com glucagon. Outros preferem estudo de estímulo com Sustacal, na qual a resposta positiva seria considerada, diante de peptídeo C maior que 0.6ng/ml. Porém, devido aos custos, não foi possível a realização desta prova (10).

É necessário lembrar que a dosagem randomizada exclui a ação glicotóxica da hiperglicemia na célula beta (10,11). Um estudo mostrou que pacientes com diabetes *mellitus* de etiologia autoimune, no caso o LADA, apresentam peptídeo C em jejum >1,5ng/ml (preservado) em até 22% dos casos com menos de 5 anos de diabetes, e em 4% dos pacientes com mais de 5 anos de doença (12). *Mortensen et al.* demonstraram que a remissão parcial ocorreu com mais frequência em um grupo mais velho, dados também relatados num grande estudo norte-americano (9).

O baixo índice de massa corpórea também é um bom critério clínico para ser usado como diagnóstico diferencial entre o LADA e o DM2; no entanto, existem relatos de LADA associado à resistência à insulina, tratados com sucesso com metformina (13).

Em relação ao tratamento com a vildagliptina, um inibidor da DPP4, apesar de *off label*, foi baseado em alguns estudos recentes. Em um estudo duplo-cego, em DM tipo 1, com 4 semanas de duração demonstrou-se a eficácia da vildagliptina, em suprimir a secreção de glucagon pós-refeições por um mecanismo independente de células β (14), o que também já havia sido observado com o uso de GLP1 (15).

No diabetes tipo LADA, ocorre destruição das células β pancreáticas, de forma insidiosa com redução proporcional da secreção de insulina. Além da diminuição da massa de células β , pode haver inibição transitória da função das células β remanescentes pela glicotoxicidade. Nesse caso, a avaliação laboratorial da secreção residual de insulina pode não representar a massa real de células β (11). Essa poderia ser uma explicação para os baixos níveis de peptídeo C ao diagnóstico, com melhora após normalização das glicemias pelo tratamento. Muito importante também na fisiopatologia da glicotoxicidade é a secreção aumentada do glucagon, aumentando a neoglicogênese hepática. Terapêuticas voltadas à redução da hiperglucagonemia, nessa fase inicial da doença, podem ser benéficas para melhorar o controle glicêmico e, possivelmente, prolongar a sobrevida das células β (14). Os fatores citados que definem o declínio da função da célula β são: os níveis de autoanticorpos, resistência insulínica, difícil controle da hiperglicemia e idade do diagnóstico (2,4,6,8,10,13). Indivíduos mais jovens tendem a apresentar um quadro mais abrupto de instalação da doença, menor função residual de células β e maior instabilidade glicêmica quando comparados com aqueles tardiamente diagnosticados (4,7). O paciente do caso descrito teve diagnóstico numa idade mais tardia e rápida melhora do controle glicêmico com o tratamento inicial, o que pode ter contribuído para retardar a perda da função pancreática.

Nesse caso observamos que o uso de inibidor de DPP4 teve papel importante no controle glicêmico pós-prandial, no período observado de 30 meses. Uma possível explicação para a melhora da hiperglicemia pós-prandial, após a introdução da vildagliptina, seria a supressão da secreção do glucagon durante as refeições (14). Esse fato ocorre em diabetes autoimune de evolução arrastada e com preservação de células beta (6). Sabe-se que a liberação de glucagon está vinculada à presença de produção de insulina (15) e a regulação intra ilhota está sob ação de sinais diretos e indiretos através de inibição tônica célula beta- célula alfa. A concentração de insulina é crítica para a produção de glucagon durante a hipoglicemia no

DM1, pois existe uma comunicação entre células alfa e beta a cargo do sistema nervoso autônomo (16). Diabéticos tipo 1, cerca de 2 anos após o início da doença, perdem a capacidade de secretar glucagon por um processo parácrino de regulação da secreção. A secreção de insulina é detectável em alguns pacientes com diabetes auto-imune mesmo após muitos anos da doença, indicando uma pequena população de células remanescentes (15,16). Por isso, esses pacientes poderiam responder ao tratamento incretínico, como foi mostrado em trabalhos: um relatando a melhora de função de ilhotas transplantadas em pacientes com DM1 usando exenatida (17) e outro relatando a diminuição da necessidade de insulina em DM1 com o liraglutide (18). Outro exemplo foi a suspensão da insulina em DM1 submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas com o uso de um inibidor de DPP4 (sitagliptina) (9). Também é importante citar alguns trabalhos mostrando o efeito benéfico da proliferação na massa de células β e diminuição da apoptose celular em animais com tratamento incretínico (9,19). Emanuele Bosi cita em seu artigo que o momento ideal para o uso de tratamento baseado em incretinas no diabetes autoimune seria antes ou imediatamente após o diagnóstico, quando uma população de células β é ainda viável (20).

Em um estudo de 2007 (21) foi mostrado que a adição de vildagliptina à insulina NPH, em pacientes DM2 mal controlados, levou à diminuição da hemoglobina glicada e de hipoglicemias. Esses dois efeitos podem ter sido benéficos no paciente acima citado, considerando a dificuldade de controle glicêmico e a grande incidência de hipoglicemia nos pacientes insulinizados. Futuramente, nesse caso, diante da baixa dose de Lantus (8 unidades) usada pode-se tentar o uso de sulfoniluréia associado à vildagliptina.

CONCLUSÃO

A associação de insulina de ação prolongada com inibidor de DPP4 em pacientes com diabetes de etiologia autoimune pode ser benéfica para o controle, na fase inicial da doença, em casos selecionados. Essa terapêutica pode ser considerada em pacientes que iniciam a doença mais tardiamente, onde a evolução para falência total das células β é mais lenta. No caso apresentado, a opção por vildagliptina surgiu da recusa do paciente ao uso de insulina rápida, e mostrou ser uma alternativa segura e eficaz com baixo risco de hipoglicemia, além de auxiliar na adesão ao tratamento.

Referências

- Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539–553.
- Paolo Pozzilli, Umberto Di Mario Autoimmune Diabetes Not Requiring Insulin at Diagnosis (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult) *Diabetes Care* 2001; 24, 1460-67.
- Dignidade da Pessoa Humana, Liberdade e Legalidade artigo 5º, caput II da **Constituição Federal** acessado 11-2011.
- Palmer JP, Hampe CS, Chiu H, Goel A, Brooks-Worrell BM Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age? *Diabetes* 2005; 54:S62–S67.
- Kobayashi T, Tamemoto K, Nakanishi K, Kato N, Okubo M, Kajio H, Sugimoto T, Murase T, Kosaka K 1993 Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16, 780-88.
- Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, Harrison LC Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* 2005; 48:2206–2212.
- Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Pietropaolo SL, Kuller LH, Trucco M: Evidence of islet cell autoimmunity in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 32–38
- Cosentino A, Gambelunghe G, Tortoioli C, Falorni A CTLA-4 gene polymorphism contributes to the genetic risk for latent autoimmune diabetes in adults. *Ann NY Acad Sci* 2000; 958:337–340.
- Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, Herold KC, Jansa LD, Kolb H, et al. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21-22 October 2001. *Diabetes*. 2004;53(1):250-64.
- Pozzilli P, Visalli N, Buzzetti R, Cavallo MG, Marietti G, Hawa M, Leslie RDG Metabolic and immune parameters at clinical onset of insulin-dependent diabetes: a population-based study. *Metabolism* 1998; 10:1205–1210.
- Rodacki M, Milech A, Oliveira JEP. A secreção residual do peptídeo C faz diferença no tratamento do diabetes melito tipo 1? *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(2):322-33.
- Dantas JR, Almeida MH, Barone B, Campos F, Kupfer R, Milech A, et al. Avaliação da função pancreática em pacientes com diabetes melito tipo 1 de acordo com a duração da doença. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(1):64-71.
- Wroblewski M, Gottsaeter A, Lindgarde F, Fernlund P, Sundkvist G: Gender, autoantibodies, and obesity in newly diagnosed diabetic patients aged 40–75 years. *Diabetes Care* 21:250–255, 1998.
- Farhy LS, McCall L. Optimizing reduction in basal hyperglucagonemia to repair defective glucagon counterregulation in insulin deficiency. *Diab Obes Metab*. 2011;13(Suppl.1):133-43.
- Cooperberg BA, Cryer PE: Glucagon supports postabsorptive plasma glucose concentrations in humans with biologically optimal insulin levels. *Diabetes* 59:2941-2944, 2010.
- Cooperberg BA, Cryer PE: Insulin reciprocally regulates glucagon secretion in humans. *Diabetes* 59:2936-2940, 2010.
- Gangemi A, Salehi P, Hatipoglu B, Martelotto J, Barbaro B, Kuechle JB, et al. Islet transplantation for brittle type 1 diabetes: the UIC protocol. *Am J Transplant*. 2008; 8(6):1250-61.
- Varanasi A, Bellini N, Rawal D, Vora M, Makdissi A, Dhinksa S. Liraglutide as additional treatment for type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*.2011;165(1):77-84.
- Kim SJ, Nian C, Doudet DJ, McIntosh CH. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV with sitagliptin (MK0431) prolongs islet graft survival in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes* 2008;57(5):1331-9.
- Bosi E. Time for testing incretin therapies in early type 1 diabetes? *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2607-9.
- Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(6):1148-55.

Recebido em: 22-11-2011

Revisado em: 26-11-2011

Aceito em: 29-11-2011

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Rosângela Kobayashi

Rua Cláudio Manoel da Costa 1336 Londrina -PR



ново nordisk mudando o diabetes

A Novo Nordisk, líder mundial no tratamento do diabetes e presente em mais de 170 países, possui avançados produtos para o tratamento do diabetes, incluindo as modernas canetas aplicadoras. Para a Novo Nordisk, combater o diabetes é uma missão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, um verdadeiro compromisso.

www.mudandoodiabetes.com.br
0800 14 44 88
Novembro/2009



ARTIGO ORIGINAL

IMPACTO DA CONTAGEM DE CARBOIDRATOS NO CONTROLE GLICÊMICO E NA QUALIDADE DE VIDA DE DIABÉTICOS TIPO 1 *THE IMPACT OF CARBOHYDRATE COUNTING IN THE GLYCEMIC CONTROL AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES*

LETÍCIA F CAMPOS*
NATALIE MARQUES**

Descritores: Diabetes melito 1, Contagem de carboidratos, Alimentação, Nutrição
Key Word: Diabetes mellitus type 1, Carbohydrate counting, Food, Nutrition

Resumo

Objetivo: A terapia nutricional no Diabetes Mellitus tem como objetivo manter normoglicemia, fornecer quantidades suficiente de nutrientes e prevenir ou tratar complicações crônicas, além de objetivar melhor qualidade de vida para o paciente, respeitando seus hábitos e desejos alimentares. A contagem de carboidratos é o planejamento alimentar mais preciso e flexível, especialmente para diabéticos tipo I. O objetivo deste estudo foi avaliar o grau de satisfação dos pacientes atendidos no ambulatório da nutrição e diabetes que iniciaram o método de contagem de carboidratos no período do estudo, com no mínimo de trinta dias de seguimento. A avaliação foi feita por meio de questionário validado. Foram avaliados 28 pacientes, dos quais 43% relataram enorme e 32% muito grau de satisfação em poder escolher o tipo de alimento a ser consumido e 58% dos pacientes relataram enorme ou muito grau de satisfação em manter o controle glicêmico. Conclui-se que a contagem de carboidrato é uma valiosa ferramenta nutricional para atingir o controle glicêmico e mostrou-se também importante na qualidade de vida para os pacientes deste estudo.. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1379-1381.**

Abstract

Objective: The medical nutrition therapy for diabetic patient aims normoglycemia maintenance and the healthy of diabetics needs supplements with a good nutrition. The prevention of chronic complications and quality of life for the patients, covering their habits and food preferences. Carbohydrate counting is the most precise and flexible nutrition therapy method, especially for type I diabetic patients. The aim of this study was to evaluate the grade of satisfaction of ambulatory diabetic type I patients, who initiate the carbohydrate counting method. The study period was followed for 30 days. A validated questionnaire was applied for the evaluation. There were 28 patients evaluated, in which 43% reported very high and 32% high grade of satisfaction in choosing what they want to eat; 58% reported very high and high grade of satisfaction in achieving glycemic control. We concluded that carbohydrate counting is an important nutritional tool to achieve glycemic control and it was also important to achieve quality of life in this group of patients. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1379-1381.**

INTRODUÇÃO

A terapia nutricional no Diabetes Mellitus tem como objetivo manter os níveis glicêmicos o mais próximo do normal mediante consumo alimentar, fornecer quantidades de nutrientes suficiente para manter ou alcançar o peso ideal e prevenir ou tratar complicações crônicas (1,2). A terapia nutricional também deve

objetivar melhor qualidade de vida para o paciente, respeitando seus hábitos e desejos alimentares.

Deve-se priorizar que a terapia nutricional forneça calorias suficientes para manter ou alcançar estado nutricional e crescimento adequados aliado ao controle glicêmico ideal. As necessidades nutricionais destes pacientes devem ser individualizadas. As proteínas devem compor de 15-20% do valor energético total diário. Em casos de microalbuminúria ,0,8g-1g/kg/dia, e na associação macroalbuminúria e nefropatia em estágios avançados limita-se o consumo a 0,6 ou 0,8g/kg/dia (1,3). A ingesta de lipídios deve ser controlada devido ao elevado risco cardiovascular, restringindo-se a 25 a 35% do valor energético total diário. Este percentual distribuído em: <7% de ácidos graxos saturados, <10% de poliinsaturados e <20% de monoinsaturados. As gorduras trans, menos de 1% deste percentual ,e o consumo de colesterol dietético , inferior a 200mg/dia (1,2,3).

Os carboidratos não podem ultrapassar 45 a 65% do valor energético total diário em pacientes em terapia nutricional oral. O consumo de alimentos de baixo índice glicêmico pode trazer benefício adicional para o controle glicêmico, entretanto não seria utilizado como base para o plano dietético. A proibição da ingestão de sacarose não é recomendada, mas deve ser inferior a 10% do valor energético total. Recomenda-se consumo mínimo de 20g de fibras por dia, ou 14g/1000Kcal. Orienta-se o fracionamento de carboidratos durante o dia, e a individualização do plano alimentar, com padronização na quantidade de carboidratos consumida por refeição. Contabilizar e controlar os carboidratos consumidos em cada refeição é fundamental para o controle glicêmico de pacientes diabéticos tipo 1 (1,2,3,4).

A contagem de carboidratos é o planejamento alimentar mais preciso e flexível, especialmente para os portadores de diabetes tipo 1 (DMT1) (1,4,5,6). Pacientes diabéticos tipo 1 que utilizam múltiplas doses de insulina ou bomba de infusão contínua devem determinar o consumo de carboidratos nas refeições para ajustes das doses de insulina (4). A contagem de carboidratos é reconhecida e utilizada na Europa desde 1935, adotada pelo Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) e reconhecida pela American Diabetic Association (ADA) desde 1994 como estratégia nutricional. No Brasil o método é utilizado desde 1997 (5,6).

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi avaliar o grau de satisfação em pacientes DMT1 com o método de contagem de carboidratos.

MATERIAL E MÉTODOS

Pacientes com DMT1 atendidos no período de junho de 2010 a junho de 2011 em ambulatório de nutrição e diabetes (Clínica Nutropar - Curitiba, PR). Os critérios de inclusão foram:

* Projeto Nutrição em Pacientes Insulinizados Sanofi-Aventis/Nutropar, Programa: Mestrado em Medicina pela Universidade de São Paulo

**Estudo projeto DOCE – Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

pacientes diabéticos tipo 1, que iniciaram o método de contagem de carboidratos neste mesmo período, com no mínimo 30 dias de seguimento do método. Os pacientes foram entrevistados com perguntas adaptadas do questionário validado para verificar qualidade de vida com foco nesta intervenção nutricional (7).

As perguntas avaliaram o grau de liberdade para: escolher o tipo de alimento, manter ou alterar o peso, evitar hipoglicemia e manter a glicemia sob controle, assim como o grau de interesse com relação à leitura das informações nutricionais dos alimentos.

O grau de satisfação e de interesse foi definido como: enorme, muito, algum, pouco ou nenhum.

RESULTADOS

Foram entrevistados 28 pacientes, 10 do sexo masculino e 18 do sexo feminino. A média de idade foi de 18 anos e 1 mês e o tempo médio de diagnóstico de 5 anos e 2 meses. Entre os entrevistados, 43% relataram enorme ou muito grau de satisfação em poder escolher o tipo de alimento a ser consumido com o método, 32% muito, 14% alguma e 11% nenhuma satisfação (Fig 01).

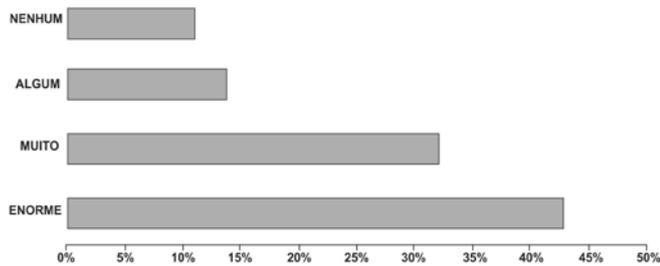


Figura 1 – Escolha do alimento que irá consumir

Com relação à evitar hipoglicemia, 11% relataram enorme grau de satisfação, 32% muito, 25% algum, 18% pouca e 14% nenhuma satisfação (Fig. 02). Para 29% dos pacientes houve enorme grau de satisfação em manter ou alterar o peso, 29% muita, 18% alguma, 14% pouca e 11% nenhuma satisfação.

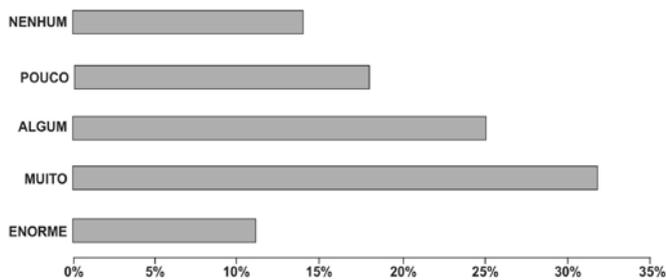


Figura 2 – Evitar hipoglicemia

Com relação ao controle glicêmico, 29% dos pacientes relataram enorme grau de satisfação, 29% muito, 18% algum, 14% pouco e 11% nenhum (Fig. 03).

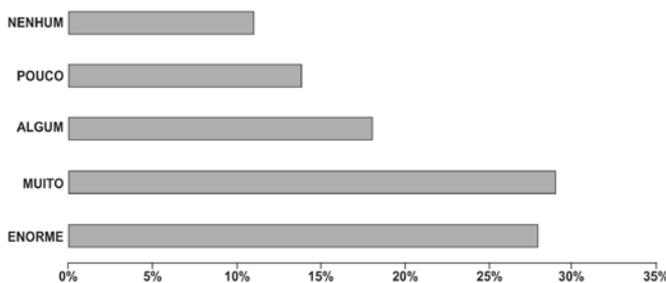


Figura 3 – Controle glicêmico

Entre os pacientes, 32% relataram enorme grau de interesse na leitura de informações nutricionais nos alimentos após iniciar

o método, 32% muito interesse, 18% algum, 14% pouco e 4% relataram nenhum interesse.

DISCUSSÃO

O método de contagem de carboidratos facilita o controle glicêmico nos pacientes diabéticos tipo 1 e aumenta a flexibilidade para o seguimento do plano alimentar prescrito. O método pode ser utilizado por todos os pacientes diabéticos, entretanto é importante que o paciente acredite na terapia nutricional, esteja motivado e apresente facilidade de aprendizagem do método (6,7).

Existem dois métodos para contagem de carboidratos: 1) contagem por gramas de carboidratos, onde o paciente deve contabilizar o consumo total de carboidratos por refeições por meio de manual de contagem de carboidratos ou rótulos e tabelas nutricionais. 2) cotas/substitutos ou equivalentes, neste método o paciente deve consultar tabelas de cotas onde alimentos de um mesmo grupo são disponibilizados em quantidades que totalizam 15g de carboidratos (variam de 8 a 22g de carboidratos) (8,9). No presente trabalho ambos os métodos foram utilizados, a escolha baseou-se no perfil, hábitos e preferências do paciente, de maneira individualizada, visando facilitar adesão ao tratamento (9).

Os resultados encontrados neste estudo foram semelhantes ao estudo realizado no Brasil com o mesmo questionário, indicando que o atendimento alcançou os objetivos planejados (7).

Para 75% dos pacientes entrevistados o grau de satisfação de escolher o alimento para ser consumido foi enorme ou muito, o que comprova que a contagem de carboidratos, além de ser uma ferramenta importante para atingir o controle glicêmico, é também um método que aumenta a flexibilidade das escolhas alimentares, tendo impacto na qualidade de vida. Possivelmente aqueles que não relataram melhora na satisfação em escolher os alimentos eram pacientes com outra restrição alimentar simultânea, por apresentarem sobrepeso, obesidade ou outra condição clínica que exigiu tal restrição.

Em torno de 70% relataram melhora no tratamento da hipoglicemia, o que reforça a importância da contagem de carboidratos para o correto manejo desta intercorrência, evitando o hipertratamento da mesma.

Este método se mostrou, no presente estudo, facilitador do controle glicêmico em diabéticos tipo 1 para quase 80% dos entrevistados. Alguns não relataram melhor controle glicêmico (11% dos pacientes), talvez pelo curto período de tempo de seguimento. Além disso, a motivação é fundamental para alcançar os objetivos propostos, explicando a diferença de sucesso nestes pacientes. Outros estudos também demonstraram melhora no controle glicêmico (8).

Mais de 80% referiram grau de interesse na leitura de rótulos, o que facilita no seguimento do método de contagem e também no plano alimentar.

CONCLUSÃO

A contagem de carboidratos é uma valiosa ferramenta nutricional para atingir o controle glicêmico e se mostrou importante para qualidade de vida dos pacientes deste estudo. A educação nutricional é fundamental e deve ser vista como processo contínuo, sendo ajustada lentamente para que ocorram mudanças.

Referências

1. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care* 2008; 31:S61-S78.
2. Borges VC, Correia MIT, Alvarez-Leite J. Terapia Nutricional no Diabetes Mellitus. In DITEN: Projeto Diretrizes, volume IX. Associação Médica Brasileira; Brasília, DF: **Conselho Federal de Medicina**, 2011.
3. Princípios para Orientação Nutricional no Diabetes Mellitus. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes** 2009 / Sociedade

- brasileira de diabetes. - [3.ed.]. - Itapevi, SP : A. Araújo Silva Farmacêutica, 2009.
4. Maahs DM, Higgins J. Is Carbohydrate Counting Enough? Towards Perfection or Unwanted Complexity? **Diabetes Technology & Therapeutics**. 2011; 8, 3-5.
 5. Dias VM, Pandini JA, Nunes RR, Sperandei SLM, Portella ES, Cobas RA, Gomes MB. Effect of the carbohydrate counting method on glycemic control in patients with type 1 diabetes. **Diabetol Metab Syndr**. 2010; 2, 54
 6. Ulkarni DK. et al. Carbohydrate Counting: A Practical Meal-Planning Option for People With Diabetes. **Clinical Diabetes**. 2005; 23(3):120–22.
 7. Hissa, ASR, Albuquerque LL, Hissa. Evaluation of how satisfactory is carbohydrate counting in patients with diabetes. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48, 394-397
 8. Hegar K, Heiber S, Brandle M, Christ E, Keller U. Carbohydrate counting of food: An essential element in the treatment of diabetes type 1 is improved by a new tool: the Nutri-Learn buffet. **Swiss Med Wkly**. 2011;141, 1-6
 9. Manual oficial de contagem de carboidrato regional / Sociedade Brasileira de Diabetes, Departamento de Nutrição. – Rio de Janeiro : Dois C: **Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2009

Recebido em: 09-01-1012

Revisado em: 18-01 e 23-01-2012

Aceito em: 31-01-2012

Conflito de interesses:nenhum

Endereço para correspondência:

Natali Marques

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

Alameda Augusto Stelfeld 2134

CEP 80520560 Curitiba -PR

ARTIGO ORIGINAL

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

COMPROMETIMENTO CARDÍACO EM PACIENTES ADULTOS COM ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

CARDIAC INVOLVEMENT IN ADULT PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

THELMA LAROCCA SKARE*
HANAIÉ CAVALLI*
LORENA REIS PEREIRA SANTOS*

Descritores: Artrite reumatóide juvenil, Sistema de condução cardíaco, Pericardite, Miocardite, Valvas cardíacas, Ecocardiografia.
Key words: Arthritis juvenile rheumatoid, Heart conduction system, Pericarditis, Myocarditis, Heart valves, Echocardiography

Resumo

Introdução: Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é a doença reumática mais frequente da infância e causa importante de incapacidade funcional. Engloba várias formas de artrite que surgem antes dos 16 anos e duram no mínimo 6 semanas. As manifestações cardíacas conhecidas são: pericardite, incompetência aórtica e mitral, insuficiência cardíaca e/ou arritmias. **Objetivos:** Verificar por ecocardiografia e eletrocardiograma a frequência de envolvimento cardíaco na população estudada. Associar os achados com as manifestações extra-articulares da AIJ. **Métodos:** Análise retrospectiva de 37 prontuários de pacientes adultos com AIJ com critério de inclusão (diagnóstico de AIJ feito antes dos 16 anos) e exclusão (moléstia reumática, leucoses, infecções). **Resultados:** Eram 25 pacientes femininos e 12 masculinos com idade média de 27 anos e a idade média ao diagnóstico de 9 anos. Nessa população 22% tinha o fator reumatóide (FR) positivo e 19% o fator antinuclear positivo (FAN). Quarenta e nove por cento dos pacientes tinham a forma poliarticular FR negativo, 27% a oligoarticular, 21% a poliarticular FR positivo e 3% com a forma entesítica da doença. Em 24% dos pacientes existia alteração ecocardiográfica e eletrocardiográfica: em 16% distúrbios de condução; 10,8% prolapso de válvula mitral associado à outra lesão cardíaca; 5,4% lesão valvular, 2,7% pericardite e 2,7% miocardite. Nenhum paciente tinha sintomas cardíacos. Não foi possível associar as alterações cardíacas com autoanticorpos, uveíte e Síndrome Sicca. **Conclusão:** Existe uma alta prevalência de alterações ecocardiográficas e eletrocardiográficas em pacientes adultos com AIJ que não se associam com achados sorológicos ou extra-articulares. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1382-1385.**

Abstract

Introduction: Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is the most common rheumatic disease of childhood and a leading cause of disability. Encompasses various forms of idiopathic arthritis that occur before age 16 and last at least 6 weeks. The cardiac manifestations found is pericarditis, aortic and mitral incompetence, congestive heart failure and arrhythmias. **Objectives:** To assess the frequency of cardiac involvement in adults with JIA by echocardiography and electrocardiography. To associate these findings with extra articular manifestations. **Methods:** Retrospective analysis of medical records of 37 patients with JIA with the inclusion criteria (diagnosis of JIA made before 16 years) and exclusion (rheumatic disease, leukemia, infections).

Results: There were 25 female patients and 12 male with mean age of 27 years and mean age at diagnosis of 9 years. In this population 22% had rheumatoid factor (RF) positive and 19% positive antinuclear factor (ANA). About 49% of patients had the polyarticular RF negative, 27% oligoarticular, 21% polyarticular RF positive and 3% with enthesitic form of the disease. In 24% of patients there was echocardiographic and electrocardiographic alterations: 16% had conduction disturbances, 10.8% mitral valve prolapse associated with other cardiac lesions, 5.4% valvular injury, 2.7% pericarditis and 2.7% myocarditis. No patient had cardiac symptoms. No changes were found associations between cardiac echocardiography/electrocardiography and the presence of autoantibodies, uveitis and Sicca Syndrome. **Conclusion:** There is a high prevalence of echocardiographic and electrocardiographic changes in patients with JIA and these findings are not associated with serological findings or extra articular features. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1382-1385.**

INTRODUÇÃO

Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é a doença reumatológica mais frequente da infância, constituindo uma causa importante de incapacidade funcional (1). O termo AIJ engloba todas as formas de artrite de etiologia idiopática que surgem antes dos 16 anos e que duram no mínimo 6 semanas (2). Por convenção, quando a clínica persiste após os 16 anos de idade ela passa a ser chamada de Artrite Idiopática Juvenil do Adulto ou Artrite Idiopática Juvenil Tardia (3).

Não existem testes ou combinações de testes específicos que possam determinar o diagnóstico da AIJ. Este, portanto, é baseado em achados clínicos e laboratoriais, após a exclusão de outras doenças febris como doenças infecciosas, neoplásicas, doenças do tecido conjuntivo e doenças granulomatosas (4,5,6). Sua prevalência é semelhante em ambos os sexos (7,8,9).

A classificação da ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*), divide a AIJ em sete subtipos que incluem: sistêmico, oligoarticular, poliarticular FR positivo e FR negativo, artrites relacionadas às entesites, artrite psoriásica, e "outras" (10).

A forma sistêmica da AIJ, também é conhecida como Doença de Still do Adulto, uma desordem inflamatória multissistêmica caracterizada por febre alta de origem desconhecida, erupção maculo papular, artralgia e artrite, hepato e esplenomegalia, linfadenopatia, odinofagia de aparecimento súbito e poliserosites (3).

Na forma oligoarticular as principais características são envolvimento de quatro ou menos articulações (11), positividade do Fator Antinuclear (FAN) e uveíte (6,10).

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

A AIJ na forma poliarticular predomina nas meninas ocorrendo envolvimento das pequenas articulações de mãos e pés que pode levar ao aparecimento de deformidades em pescoço de cisne e em *boutonnière* (12). Ela é chamada de poliarticular quando afeta mais de quatro articulações (11). Quando têm FR positivo geralmente evoluem com destruição articular mais grave do que na forma poliarticular com FR negativo (11).

Na forma de artrite associada à entesite ocorre dor, rigidez e eventual perda de mobilidade da coluna (13) tendo forte associação com HLA-B27 (11). Já a forma psoriática é caracterizada por artrite e psoríase ou artrite com dois dos seguintes elementos: dactilite, psoríase ungueal, história familiar de psoríase em parentes do primeiro grau (13).

Entre as formas indiferenciadas de AIJ ("outras"), são agrupados os pacientes que não preenchem os critérios de inclusão para nenhum dos seis tipos anteriores ou aqueles que preenchem critérios de inclusão para mais de um tipo de AIJ.

AAIJ é associada a várias manifestações extra-articulares incluindo envolvimento cardíaco. Embora a pericardite seja identificável em 45% dos casos de autópsias, as manifestações clínicas de acometimento pericárdico são muito menos frequentes (14). Envolvimento endocárdico leva à incompetência da válvula aórtica e mitral, e ocorre geralmente no tipo de início tardio da forma de oligoartrite. As manifestações clínicas são geralmente leves e a cirurgia raramente é necessária (15). O envolvimento do miocárdio pode apresentar-se como insuficiência cardíaca congestiva ou arritmias. (16,17).

A maioria dos estudos de prevalência de alterações cardíacas em pacientes com AIJ é feita em crianças. Quase não existem estudos abordando esta população quando ela se torna adulta. No presente estudo analisou-se a prevalência de alterações ecocardiográficas e eletrocardiográficas em pacientes adultos com AIJ procurando-se associações com manifestações extra articulares e perfil de auto anticorpos.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta é uma análise retrospectiva de prontuários. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba sob protocolo 7366/10. Foram avaliados 37 prontuários de pacientes com Artrite Idiopática Juvenil do Adulto atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, no período dos últimos 5 anos. A amostra foi composta por pacientes com diagnóstico de AIJ e que – no momento da consulta tinham mais de 18 anos, tendo este diagnóstico sido feito de acordo com a classificação da ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*), antes dos 16 anos e obedecido aos critérios de exclusão de outras entidades como moléstia reumática, leucoses, infecções e doenças de origem ortopédicas e malignas.

Na análise buscaram-se dados como: identificação do paciente (idade e sexo), classificação do AIJ, tempo de diagnóstico da AIJ, presença de doenças e sintomas associados, sintomas cardíacos e resultados dos exames de ecocardiografia e eletrocardiograma (os quais são feitos rotineiramente para acompanhamento destes pacientes). A coleta de dados foi sistematizada de acordo com dados do protocolo de coleta de dados, baseado no protocolo de Santos, 2006 (18).

Os dados obtidos foram estudados de maneira descritiva e através de tabelas de frequência e de contingência. Utilizaram-se os testes de *Fisher* e de *qui-quadrado* para estudos de associações de dados nominais e de *Mann Whitney* para dados numéricos. Os cálculos foram feitos com auxílio do *software Graph Pad Prism* versão 4.0 e a significância adotada foi de 5%.

RESULTADOS

A população do estudo incluiu 37 pacientes adultos com AIJ, sendo 25 (67,5%) pacientes femininos e 12 (32,47%) masculinos. As idades variaram entre 16 a 55 anos (com uma média de 27±9 anos) e a idade ao diagnóstico variou entre 6

e 16 anos (média de 9,17±3.93 anos). Quanto aos anticorpos estudados 8/36 ou 22.2% tinham o FR positivo e 7/37 ou 18.9%, o FAN positivo. Os dados também foram agrupados conforme a classificação da AIJ (figura 1).

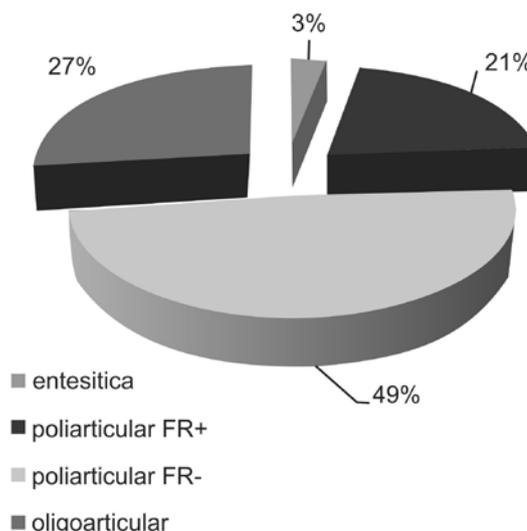


Figura 1- Distribuição da Amostra Estudada de Acordo com a Classificação das Formas de Artrite Idiopática Juvenil

Dentro do grupo estudado, 23 (62,16%) pacientes possuíam alguma manifestação extra-articular. Destes 18 (48,65%) tinham envolvimento ocular, sendo que 7 (18,92%) apresentavam Síndrome *Sicca*, 2 (5,41%) uveíte aguda, 3 (8,10%) uveíte crônica e 8 (21,62%) algum outro comprometimento ocular não especificado. Ainda sobre comprometimento extra-articular, 7 (18,92%) dos pacientes apresentavam comprometimento de enteses; destes 2 (5,41%) relataram tenossinovite. Cinco pacientes (13,51%) possuíam nódulo(s) reumatóide(s), 2 (5,41%) linfonodomegalia, e 1 (2,70%) possuía dactilite. Nenhum dos pacientes estudados demonstrou rash cutâneo, alterações de unha, lesões psoriasiformes ou tireoidite.

Em relação às alterações cardíacas, nenhum dos pacientes relatou sintomas de envolvimento cardiovascular. Na análise dos resultados das ecocardiografias excluíram-se os pacientes com diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda e os que apresentaram isoladamente o prolapso de valva mitral devido a sua falta de relevância para com a enfermidade estudada (AIJ). Dentro do grupo restante 9 (24,32%) dos pacientes apresentaram alguma alteração cardíaca. Em 6/37 (16,2%) dos existiam distúrbios de condução (aritmias ou bloqueios), 4/37 (10,8%) possuíam prolapso de válvula mitral associado a alguma outra lesão cardíaca, 2/37 (5,4%) tinham lesão valvular, (sendo que 1 paciente com insuficiência de valva mitral e aórtica grau discreto e outro com dupla lesão valvar mitral). Um paciente dentre os 37 (2,7%) apresentou pericardite e 1(2,7%) miocardite (Figura 2).

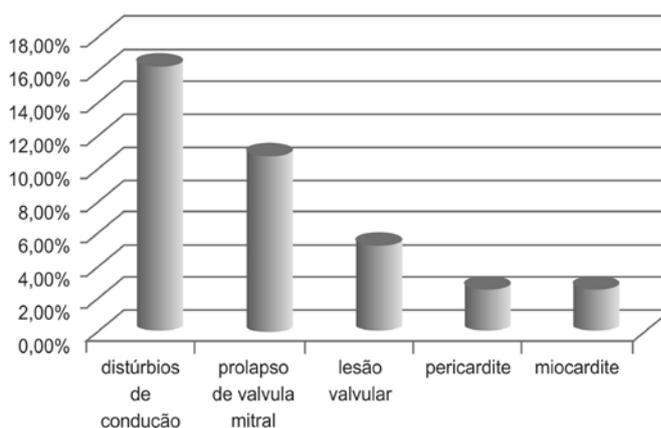


Figura 2 - Prevalência de Alterações Ecocardiográficas e Eletrocardiográficas em 37 Pacientes com Artrite Idiopática Juvenil

Comparando os grupos com e sem manifestações cardiovasculares não foi encontrado diferenças significativas entre as médias de idade, a forma de apresentação da AIJ, o sexo, o

valor do FR e do FAN. Tampouco quanto à presença de uveíte e de Síndrome Sicca (tabela 1).

	Com alteração cardiovascular n=10	Sem alteração cardiovascular N=27	p
Idade ao diagnóstico (anos)	3 a 14 média de 10,30 ± 3,199	2 a 16 anos média de 8,720 ± 4,169	0,2901 Teste t não pareado
Forma	Poliarticular - 7/10- 70% Oligoarticular - 3/10 - 30%	Poliarticular - 19/27 - 70.3% Oligoarticular -7/27 -25.9% Entesítica -1/27-3.7%	0,8125 Qui-quadrado
Sexo	Mulheres -7/10- 70% Homens - 3/10- 30%	Mulheres -18/27 -66.6% Homens -9/27 - 33.3%	1,0000 Fisher
FR	Positivo - 3/10 -30% Negativo 7/10 - 70%	Positivo -5/26 - 19.2% Negativo -21/26 -80.7%	1,0000 Fisher
FAN	0	7/27=25.9%	0,1551 Fisher
Uveíte	0	5/25 = 20%	0,2915 Fisher
Síndrome Sicca	3/10 -30%	4/23-17.3%	0,6456 Fisher

Tabela 1 – Comparação dos Grupos de Pacientes com e sem Alterações Cardíacas

DISCUSSÃO

A amostra estudada tem um perfil epidemiológico muito parecido com o descrito na literatura em relação à AIJ estudada na infância (19,20,21,22,23). No que se refere à distribuição pelo gênero, houve uma prevalência de mulheres sobre homens (19). A população analisada apresentou idade média de 27 anos e uma idade média ao diagnóstico de 9,17 anos (que coincide com idade escolar), semelhante a outros estudos (24,25,26).

A forma mais prevalente da doença foi a poliarticular, que é a forma de menor acometimento na literatura quando se analisa a população infantil, mais incidente em meninas e com pior prognóstico. Essa dissociação observada, se deve, provavelmente ao fato de essa forma apresentar baixo índice de remissão ao longo dos anos (22,27), persistindo na idade adulta. *Bharti et al* (24) encontraram prevalência semelhante no tipo poliarticular ao estudar adultos com AIJ.

Sobre as manifestações extra-articulares, observamos o seu aparecimento em aproximadamente 60% dos pacientes em que as mais observadas foram a uveíte e a Síndrome Sicca. Síndrome Sicca ou síndrome seca é caracterizada por apresentar sintomas de secura de olhos e boca. Este termo é muito usado na reumatologia para designar somente os achados subjetivos. O diagnóstico diferencial com o Sjogren é feito através da clínica muito mais rica neste último, pelos testes

oculares e pela biopsia de glândula salivar positiva (1,2,3).

Disfunções cardíacas são vistas em muitos tipos de colagenoses incluindo Lúpus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatóide, Dermatomiosite e Esclerodermia (28). A AIJ é a causa mais comum de doença reumática em crianças e a segunda maior causa de mortalidade nessa doença é o envolvimento cardíaco. Ocorre silenciosamente, ausente de sintomas na maioria dos casos, sendo diagnosticada em ecocardiografias de rotina (29,30).

Gupta M. relatou que as alterações cardíacas acometem cerca de 4,5% dos pacientes e incluem pericardite, vasculite, aortite coronária, valvulite (endocardite), comprometimento do sistema de condução, hipertensão pulmonar e miocardite (30).

A pericardite clínica é vista em apenas 10% dos pacientes na literatura sendo esse número aumentado para 45% nos estudos *postmortem* (31). *Hull* e col. destaca a pericardite como a lesão cardíaca mais comum nessa população. Nesse estudo identificamos apenas 1 paciente dentre os 37 (2,7%) com essa complicação, prevalência diminuída se considerarmos a pericardite como a principal manifestação cardíaca da AIJ. Tal fato pode ser explicado pelo fato de a pericardite ser mais encontrada em pacientes com Doença de Still, a qual não existia na amostra estudada. Como esta é uma manifestação frequentemente leve e assintomática, com detecção baixa nos estudos clínicos é

possível que a amostra em questão não esteja estudada de maneira fidedigna quanto a este dado.

Sabe-se que praticamente todas as doenças cardiológicas, como a hipertensão arterial, a doença arterial coronariana, as doenças das válvulas cardíacas, cardiomiopatias com espessura da parede do ventrículo esquerdo, entre outras, podem cursar com modalidades de arritmias cardíacas ou bloqueios da condução elétrica (31).

O acometimento valvar na AIJ é raro e quando presente segue a ordem de acometimento mitral, aórtica, tricúspide e pulmonar (29,30). Observamos, na presente análise dos danos valvares, maior prevalência de lesão mitral, em consonância com os dados de outros autores (29). Explicação dada para a fisiopatogenia das alterações valvares encontradas na AIJ é a de que as cúspides valvares são infiltradas e deformadas pela formação de nódulos (29). Os danos valvares observados nos pacientes com AIJ ocorrem principalmente nos casos de AIJ sistêmica e soronegativos. Ocasionalmente, pacientes com AIJ são soropositivos, imitando a forma adulta da doença justificando a formação de nódulos nas cúspides valvares pela positividade do FR. Em nossa amostra o acometimento valvular foi em pacientes soronegativos (29, 32).

Apenas 1 paciente (2,7%) apresentou miocardite, em concordância com outros trabalhos (28) que demonstram ser esta uma condição rara na AIJ, que representa 1 -10% dos casos e mais comum de ocorrer na fase aguda da forma sistêmica.

Observamos uma incidência de alterações cardíacas, quase 1/4 (24,32%) da população estudada a qual era clinicamente silente. Todavia o diagnóstico precoce permite um acompanhamento adequado desses pacientes para que possa existir intervenção rápida quando esta se fizer necessária.

No estudo realizado observou-se que é impossível prever clinicamente quais os pacientes que irão desenvolver essa forma de complicação uma vez que ela não guarda associação com auto-anticorpos ou outras formas de envolvimento extra-articular.

CONCLUSÃO

No presente estudo encontrou-se uma alta prevalência de alterações ecocardiográficas que, apesar de não significativo, correspondeu a quase 1/4 da população estudada (24,32%).

A forma da AIJ mais acometida por lesões cardíacas foi a poliarticular (70%), e a segunda mais acometida foi a forma oligoarticular (30%), não foram encontradas alterações cardíacas no paciente com a forma entesítica e não tivemos amostras das formas sistêmica, psoriática ou indiferenciada.

Não foi possível associar as lesões cardíacas às alterações extra-articulares ou a algum dos autoanticorpos estudados.

Referências

- Andersson Gare B. Juvenile arthritis—who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(3):367–374.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31(2):390–392.
- Kadar J, Petrovicz E. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004 Oct;18(5):663-76.
- Mok CC, Lau CS, Wong RWS: Clinical characteristics, treatment, and outcome of adult onset Still's disease in Southern chinese. *J Rheumatol* 1998;25: 2345-51.
- Lugo-Somolinos A, Sánchez JL Adult-onset Still's disease. *International J Dermatol* 1995, 34: 490-2.
- Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh EJ: Bone marrow findings in patients with adult Still's Disease. *Scand J Rheumatol* 2003, 32: 119-212.
- Sampalis JS, Medsger TA, Fries JF: Risk factors for adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996, 23: 2049-50.
- Lübbe J, Hofer M, Chavaz P, Surat J-H, Borradori L: Adult onset Still's disease with persistent plaques. *Brit J Dermatol* 1999;141: 710-3.
- Akritidis N, Sakkas LI: Adult onset Still's disease. *La Presse Médi-*

cale 1995;24: 1207-8.

- Foeldvari I, Bidde M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2000; 27:1069-72.
- Skare, Thelma Larocca. **Reumatologia: princípios e prática**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 335 p. ISBN 9788527713283
- Lowell DJ. Juvenile Idiopathic Arthritis. Clinical Features. In Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH. Primer on Rheumatic diseases. **Arthritis Foundation**, 13 ed, Springer Sci New York, 2008, pp. 142-53.
- Barría R, González B, Hernández P, et al. Guía de tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil. *Rev Chilena Reumatol* 2008; 24(1):12-17.
- Lietman PS, Bywaters EG. Pericarditis in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1963;32:855-60.
- Kumar N, Rasheed K, Gallo R, Al Halees Z, Duran CM. Rheumatic involvement in all four heart valves-preoperative echocardiographic diagnosis and successful surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:713-4.
- Bernstein B, Takahashi M, Hanson V. Cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1974;85:313-7
- Oguz D, Ocal B, Ertan U, Narin H, Kardemir S, Senocak F. Left ventricular diastolic function in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Cardiology* 2000;21:374-7.
- Santos, FPST. **Caracterização dos pacientes com diagnóstico de "artrite reumatóide juvenil" do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, com avaliação dos fatores determinantes do prognóstico** [dissertação]. UFMG: Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2006.
- Ramos VCS. **Caracterização epidemiológica, clínica e laboratorial em 100 crianças com Artrite Reumatóide Juvenil** [tese]. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2006.
- Prudence JM, Dean AD. Prevalence of juvenile Chronic Arthritis in a population of 12 years-old children in Urban Australia. *Pediatrics* 1996; 98: 84-90.
- Damasceno RP. Artrite reumatóide juvenil. In: Moreria C, Carvalho MAP. **Noções práticas de Reumatologia**. 2.ed. Belo Horizonte: **Livraria e Editora Health**, 1998.
- Ferriani VPL. Artrite idiopática juvenil. In: Oliveira SKF, Azevedo ECL. **Reumatologia pediátrica**. 2a ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2000.p. 587-596.
- Silva CAA, Kiss MHB. Manifestações extra-articulares iniciais em 80 crianças com artrite reumatóide juvenil forma sistêmica. *Pediatrics*(São Paulo). 1998;20(2):83-92.
- Bharti BB. Assessment of left ventricular systolic and diastolic function in juvenile rheumatoid arthritis. *J Postgrad Med* [serial online] 2004 [cited 2011 Jun 24];50:262-7. Disponível em: < http://www.jpgmonline.com/text.asp?2004/50/4/262/13642>. Acesso em: 13/09/2011.
- Stingl C, Moller JH, Binstadt BA. Cardiac Operations for North American Children with Rheumatic. *Pediatr Cardiol*.2010; 31(1): 66–73.
- Marin-Garcia J, Sheridan R, Hanissian AS. Echocardiographic detection of early cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 1984; 73 (3): 394.
- Aubert S. Valve Repair for Mitral Insufficiency Secondary to Idiopathic Juvenile Polyarthritis. *J Heart Valve Dis*. 2007; 16: 324-327.
- Silva CAA. Manifestações extra-articulares iniciais em 80 crianças com artrite reumatóide juvenil forma sistêmica. *Pediatrics* (São Paulo)1998; 20(2):83-92.
- Trehan A, et al. Valvular heart disease: rheumatic or rheumatoid? *Indian Pediatrics* 1997; 34:641-643.
- Hull RG, Hall MA, Prasad AN. Aortic incompetence in pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Arch Dis Child* 1986; 61;409-410.
- RAO, G.M.. Cardiac function in juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of Postgraduate Med* (Índia)2004; 50:266-267.
- Skare TL. O adulto com artrite idiopática juvenil poliarticular. *Rev Bras Reumatol*. 2009; 49 (4):468-72.
- Roberto AM. Uveíte na artrite idiopática juvenil.*Pediatrics* (São Paulo).2002;77:62-67.

Recebido em: 09-11-2011

Aceito em: 29-11-2011

Endereço para correspondência:

Thelma L. Skare. Serviço de Reumatologia HUEC

Centro Médico HUEC

Rua Sete de Setembro, 4713, 2º andar - 80240 000 Curitiba PR

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DE MEDICINA DO PARANÁ

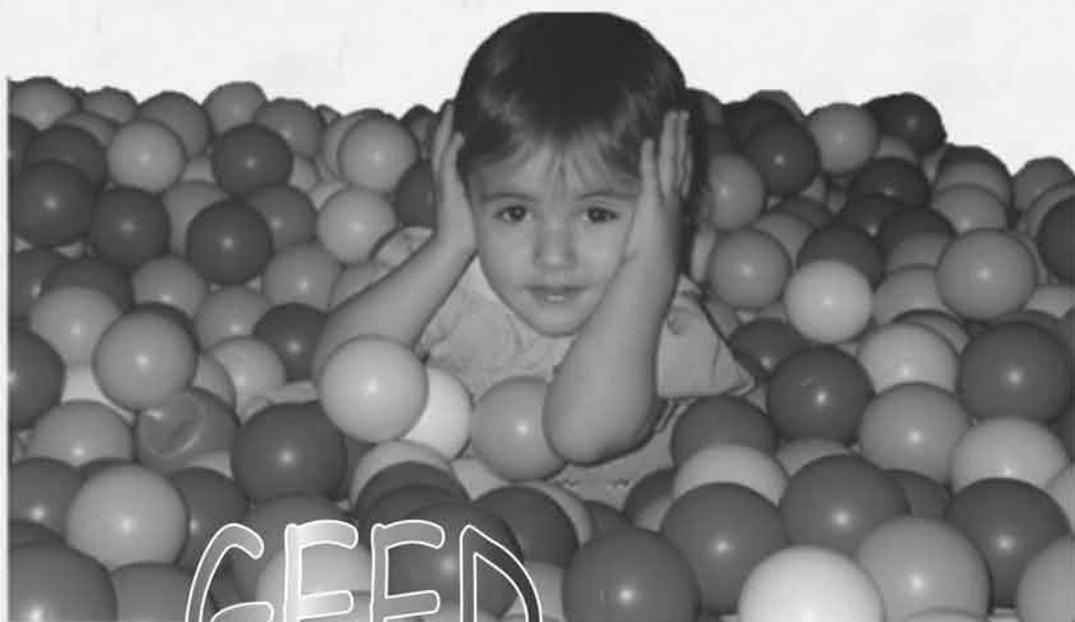
PROJETO DOCE

DIABETES OBJETIVANDO
CONTROLE E EDUCAÇÃO

MANEJO PRÁTICO DO
DIABETES



UNIDADE DE DIABETES
HOSPITAL - DIA



GEED

GRUPO DE ESTUDOS EM ENDOCRINOLOGIA
E DIABETES

ARTIGO ORIGINAL

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

MANIFESTAÇÕES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS EM GESTANTES

MUSCULOSKELETAL MANIFESTATIONS IN PREGNANCY

BRUNO FILIPPI RICCIARDI*
GABRIELA FORESTI FEZER*
THELMA LAROCCA SKARE*

Descritores: Gestantes, Instabilidade Articular, Dor Lombar, Tendinopatia, Síndrome do Túnel Carpal
Key words: Pregnant Women, Joint Instability, Low Back Pain, Tendinopathy, Carpal Tunnel Syndrome

Resumo

Objetivo: Verificar a prevalência de manifestações músculo-esqueléticas e sua correlação com hiper mobilidade articular. **Métodos:** Foram estudadas 100 pacientes gestantes com idade entre 18 e 42 anos sem doença reumática prévia e comparadas com 100 mulheres da mesma faixa etária. Um questionário semi estruturado visando identificar as principais queixas músculo-esqueléticas foi aplicado seguido de exame físico para identificação de artralguas, artrites, tendinites, tenossinovite de *De Quervain* e síndrome do túnel do carpo. Para identificação da hiper mobilidade foi aplicado o índice de Beighton. **Resultados:** Observou-se um aumento de dor lombar, cervical e de parestesias em gestantes (com $p=0,02$; $0,003$ e $<0,0001$ respectivamente). Não se observou associação das queixas músculo-esqueléticas com idade materna, antecedentes obstétricos e hiper mobilidade. **Conclusão:** Lombalgia, cervicalgia e parestesias são mais comuns nas gestantes. Não houve associação entre hiper mobilidade e manifestações musculoesqueléticas. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1387-1390.**

Abstract

Objective: To assess the prevalence of musculoskeletal manifestations in pregnant women. **Methods:** We studied 100 pregnant patients aged between 18 and 42 years with no previous rheumatic disease and compared them with 100 healthy women with same age. A semi structured questionnaire was applied to identify the main musculoskeletal symptoms followed by physical examination to recognize arthralgia, arthritis, tendinitis, De Quervain's tenosynovitis, and carpal tunnel syndrome. For identification of joint laxity by Beighton index was applied. **Results:** We observed that low back pain, cervical pain and paresthesias were more common in pregnant women (with $p=0,02$; $0,003$ and $<0,0001$ respectively). No association of musculoskeletal symptoms with maternal age, obstetric history and joint laxity was found ($p=ns$). **Conclusion:** Low back pain, cervical pain and paresthesias are more common in pregnant women. No association between joint laxity and musculoskeletal manifestations during pregnancy was found. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1387-1390.**

INTRODUÇÃO

Durante os nove meses do processo gestacional, o organismo materno sofre uma série de alterações fisiológicas, anatômicas e hormonais para a acomodação e desenvolvimento do conceito. Algumas destas mudanças causam ou contribuem para o aparecimento de manifestações músculo-esqueléticas nas grávidas, como lombalgia, artralgia, síndrome do túnel do carpo (STC), tenossinovite *De Quervain*, entre outras (1,2).

A terapêutica disponível para o tratamento das condições apresentadas pelas gestantes pode ser prejudicial ao feto e, muitas vezes, é preferível uma conduta conservadora, visto que essas queixas normalmente são autolimitadas ao período gestacional (2).

A lombalgia é um sintoma comum em gestantes e no pós parto, sendo essa condição atribuída à frouxidão ligamentar secundária a secreção de relaxina, ao estresse mecânico devido à sobrecarga de peso e à alteração da postura. Pode persistir no período pós-parto quando é atribuída à osteíte condensante do íleo (3). A STC é descrita como sendo mais comuns no segundo e terceiro trimestres, e a clínica observada é de parestesia e dor noturna nas mãos. Primíparas idosas e pacientes com edema generalizado apresentam essa queixa com mais frequência (1,2). A presença de tendinites como a tenossinovite de *De Quervain* também foi observada em gestantes causando dor no punho e considerada como resultante da compressão de tendões por retenção hídrica. A realização de tarefas durante o cuidado com o recém nascido podem agravar a sintomatologia presente (2).

Durante a gestação, o efeito de hormônios como estrógeno, progesterona e relaxina causam frouxidão ligamentar na pelve, conferindo maior amplitude de movimento a essa articulação (2). Essas alterações podem acontecer, também, nas articulações periféricas, o que pode promover hiper mobilidade articular, dores musculares e artralguas durante a gestação (2,4).

O presente estudo teve como objetivo verificar a prevalência de manifestações músculo-esqueléticas e sua eventual associação com hiper mobilidade articular em gestantes acompanhadas no ambulatório de um Hospital Universitário.

MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo transversal e analítico devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição local. Foram convidadas a participar do estudo mulheres grávidas em qualquer período gestacional, na faixa etária entre 18 a 42 anos, sem doença reumática prévia. Foram excluídas as gestantes com hipotireoidismo descompensado, doença reumática ou ortopédica prévia e diabetes mellitus.

Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, as pacientes foram submetidas a um questionário semi-estruturado elaborado pelos autores, com objetivo de coletar dados demográficos e de antecedentes obstétricos e de identificar as principais queixas músculo-esqueléticas possíveis: artralguas, artrites, tendinites, dores mecânicas em coluna (lombar e cervical) e STC. Anexo 1. A seguir, as pacientes foram submetidas a exame físico reumatológico à procura de envoltimentos articulares e envoltimentos de partes moles. Tendinites e STC foram identificadas exclusivamente pelo exame físico por dor na projeção da inserção do tendão e por

*Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: gabifezer@gmail.com

manobras específicas (5). Os envoltimentos de partes moles sistematicamente procuradas foram os de tenossinovite de *De Quervain*, tendinite bicipital, tendinite do supra-espinhoso, do epicôndilo medial e lateral do cotovelo (cotovelos de golfista e tenista respectivamente), trocanterite femoral, tendinite da pata de ganso ou anserina, tendinite de tendão de Aquiles, fasceite plantar e síndrome do túnel do carpo. Foi também aplicado o índice de *Beighton* modificado (6), visando à identificação de hiper mobilidade. O índice de *Beighton* é realizado através do exame físico e analisa a amplitude de movimentação de dedos, punhos, cotovelos, joelhos e coluna lombar. Sua pontuação varia entre 0 e 9 e, de acordo com esta escala, são consideradas hiperelásticas pessoas com valor acima de 4 pontos.

Para controle foram entrevistadas e examinadas mulheres voluntárias não grávidas pareadas para idade, oriundas do ambulatório de Ginecologia do mesmo hospital. Os dados foram coletados em tabelas de frequência e contingência. Para medida de tendência central utilizou-se a média e desvio padrão em casos de dados paramétricos e a mediana para dados não paramétricos. Foram realizados os testes de *Fisher* e de qui-quadrado para estudos de comparação de achado

músculo-esqueléticos entre gestante e grupo controle e t de *Student* não pareado e *Mann Whitney* para associação com idade das pacientes e idade gestacional assim como número de gestações. Significância adotada de 5%. Os cálculos foram feitos com auxílio do software *Graph Pad Prism* versão 4.0.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 100 mulheres grávidas denominadas de "Grupo Gestantes" e 100 mulheres não grávidas aqui denominadas de "Grupo Controle". A idade no grupo das gestantes variou de 18 a 40 anos, (média de $27,2 \pm 6,3$) e no grupo controle variou de 18 a 42 anos (média de $28,53 \pm 6,5$) com $p=0,11$. O número de gestações no grupo das gestantes variou de 1 a 9 (mediana de 2) e a idade gestacional das entrevistadas variou de 11 a 41 semanas (mediana de 30,5 semanas).

Comparando-se a prevalência das manifestações músculo esqueléticas entre os grupos, foram obtidos os resultados observados na tabela 1, na qual pode ser observado que lombalgia, dor cervical e formigamentos foram mais comuns nas grávidas.

Tabela 1 – Prevalencia de envolvimento músculo esquelético em pacientes grávidas, comparado com o de não grávidas

	Grávidas	Controles	p
Dor lombar	70/100 - 70%	55/100 -55%	0,02
Dor cervical	23/100 - 23%	8/100 - 8%	0,003
Dor articular	40/100 - 40%	29/100 - 29%	0,10
Formigamentos em membros superiores	24/100 - 24%	51/100 - 51%	<0.0001
Síndrome do túnel do carpo.	1/100 - 1%	5/100 - 5%	0,21
Tendinites em geral	32/100 - 32%	36/100 - 36%	0,55
Número de tendinites/pessoa	59/180 - 32.7%	7/180 - 8.8%	0,22
Hiperelasticidade	3/100 -3%	8/100 - 8%	0,21

Em relação à presença de dor articular no grupo gestantes, observamos que todas as pacientes que apresentaram esta queixa tinham queixas referentes a articulações de membros inferiores (quadril, joelho e tornozelo). Em três pacientes existia, também, dor em articulação de membros superiores sendo duas em cotovelo e uma em

ombro.

No grupo das grávidas não se observou associação entre idade materna, número de gestações anteriores, e idade gestacional com dor lombar e articular, presença de tendinites e/ou de túnel do carpo ou, ainda, com alterações no índice de *Beighton*. Tabela 2.

Tabela 2 - Comparação de achados demográficos, idade gestacional e antecedentes obstétricos em gestantes com e sem síndrome do túnel do carpo, dor lombar, artralgias e tendinites.

	Dor lombar	Artralgias	Tendinites	STC
Idade em anos	p=0,76	p=0,09	p=0,16	p=0,18
Idade gestacional em semanas	p=0,17	p=0,41	p=0,90	p=0,84
Gestações anteriores	p=0,40	p=0,10	p=0,96	p=0,28
Paridade anterior	p=0,52	p=0,88	p=0,94	p=0,19
Abortos anteriores	p=0,64	p=0,26	p=0,55	p=0,96
Cesáreas	p=0,94	p=0,36	p=0,76	p=0,98

STC= síndrome do túnel do carpo

DISCUSSÃO

Queixas músculo esqueléticas são muito comuns durante a gravidez (1,2). Entretanto essas queixas também são bastante comuns na população geral (5). O presente estudo mostrou que apenas as lombalgias, cervicalgias e parestesias em membros

superiores foram mais significativamente mais frequentes nas grávidas do que na população não grávida. *Quaresma* e cols. (7) reportaram a presença de dor lombar em gestantes com 12 semanas em até 71,4%, números muito semelhantes aos encontrados no presente estudo. *Kilstrand* e cols (8) descreveram

um aumento de 20% de lombalgias em gestantes ao comparar com não grávidas. Acredita-se que a grande prevalência dessa manifestação na gravidez se deve a alterações biomecânicas como ganho ponderal e posição do útero gravídico, que alteram o eixo de gravidade levando a uma hiperlordose compensadora (4). Fatores de risco descritos para o desenvolvimento de lombalgia são idade materna avançada, antecedente de lombalgia em gestações anteriores, multiparidade, índice de massa corporal (IMC) alto e história de hiper mobilidade (9,10). Todavia, em nosso estudo, não observamos diferença significativa ao correlacionar dor lombar com tais variáveis.

Artralgias também foram mais comuns no grupo das gestantes embora sem atingir significância estatística (40% versus 29%). Todas as gestantes com essa queixa apresentavam envolvimento de articulações de membros inferiores, como quadril, joelho e tornozelo; em três pacientes coexistiu a presença de dor em articulação de membros superiores. Observa-se que o padrão de envolvimento das articulações é o de articulações médias e grandes, com predomínio para as de sustentação de peso, o que pode ser explicado por alterações fisiológicas da gravidez, como ganho ponderal e mudança do centro de gravidade pelo útero gravídico. Segundo Sammaritano (9), um aumento de 20% no peso durante a gravidez pode aumentar em até 100% o estresse sobre uma articulação. Essa mesma autora constatou uma incidência de artralgia de 16,7% em um estudo realizado com 155 gestantes, inferior ao encontrado neste estudo (9).

Embora a prevalência de síndrome STC fosse relativamente baixa na população presentemente estudada (1%) e mais baixa do que a relatada em outros estudos [com valores que oscilam entre 2 e 25% (1,10)], observamos uma diferença na queixa de formigamento em mãos ($p < 0.0001$) podendo encontrar-se, nesse grupo de pacientes, formas incompletas de STC. Outra explicação para uma não associação de STC com gravidez no presente estudo decorre do fato de que o aparecimento dessa síndrome está associado com as conformações anatômicas do carpo (5), o que é geneticamente mediado podendo não ser comum na população de nossa região.

Nenhuma associação foi detectada entre as queixas músculo-esqueléticas estudadas e idade da gestante, paridade, idade da gestação e hiperelasticidade. Todavia é necessário lembrar que o teste usado neste estudo para detectar hiperelasticidade é realizado pelo exame físico, sendo relativamente grosseiro e podendo ter deixado escapar alterações mais sutis.

CONCLUSÃO

Concluindo, podemos afirmar que lombalgias, cervicalgias e parestesias de membros superiores são mais comuns nas grávidas do que em não grávidas. Gestantes podem se beneficiar de informações sobre educação postural e programas individualizados de terapia física.

Referências

1. Heckman JD, Sassard R. Musculoskeletal considerations in pregnancy. **J Bone Joint Surg Am.**, 1994;76:1720-1730.
2. Borh Stein J, Dugan S, Guber J. Musculoskeletal aspects of pregnancy. **Am J Phys Med Rehab** 2005;83 (3);180-190.
3. Vadivelu R, Green TP, Bhatt R. An uncommon cause of back pain in pregnancy – Case Report. **Postgrad Med J** 2005; 81:65-67.
4. Hart MA. Help! My orthopaedic patient is pregnant! **Orthop Nurs.** 2005; 24(2):108-14.
5. Biundo JJ. Musculoskeletal signs and symptoms: regional rheumatic pain Syndromes. In Klipeell J, Stone JH, Crofford L, White PH (eds) **Primer on the rheumatic diseases. Arthritis Foundation**, Springer 2008; p. 68-86.
6. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular Mobility in an African Population. **Ann Rheum Dis.** 1973;32: 413-8.
7. Quaresma C, Silva C, Secca MF, O'Neill JG, Branco J: Back pain during pregnancy: A longitudinal study. **Acta Reumatol Port.** 2010; 35: 346-351.
8. Khilstrand M, Stenman B, Nilsson S, Axelsson O. Water gymnastics reduced the intensity of back/low pain in pregnant women. **Acta Obstet Gynecol Scan.** 1999;78: 180-185.
9. Sammaritano LR. Rheumatologic Manifestations of Pregnancy. **Rheum Dis Clin North Am.** 2010;36 (4):729–740.
10. Mogre IM. Physical activity and persistent low back pain and pelvic pain post Partum. **BMC Public Health.** 2008;8:417. doi: 10.1186/1471-2458-8-417

Recebido em: 03-11-2011

Revisado em; 19-01-2012

Aceito em: 22-01-2012

Conflito de interesses: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba protocolado sob número 11336/10 em 22/12/2010

Endereço para correspondência:

Gabriela Foresti Fezer.

Ambulatório de Reumatologia HUEC – Av. Sete de Setembro, 4710 - Curitiba – Pr – Brasil

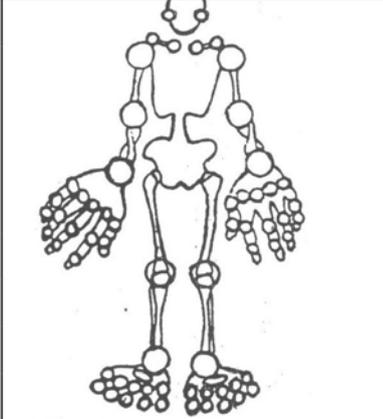
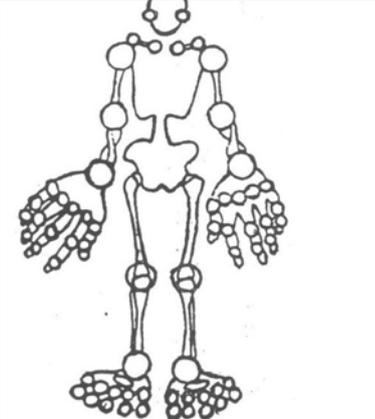
ANEXO 1 - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

Nome..... Idade Semana de gestação:.....
 Gesta Para..... Abortos..... cesárea.....

1- Após a sua gravidez atual a sra passou a ter

	Sim	Nao	Já tinha antes, mas agravou com a gravidez	Já tinha antes e não mudou com a gravidez
a) dores nas costas (lombar)				
b) dores na coluna cervical				
c) dores nas juntas				
Quais?				
d) formigamentos nas mãos?				
Outras dores músculo esqueléticas:				

Exame físico

				S	N
Artralgia n=	Artrite n=	De Quervain			
		Túnel do carpo			
		Cotovelo tenista			
		Cotovelo golfista			
		Tendinite biceps			
		T. Supra -espinhoso			
		Trocanterite femural			
		Pata de ganso			
		Aquiles			
		Fasceite plantar			
OBS – (detalhar exame físico se houver envolvimento de coxofemural)					
Dor lombar () s () n escoliose () s () n					
Dor cervical ()s () n					

Índice de Beighton

	Direito	Esquerdo
Terceiro dedo (ou dedos)		
Polegar		
Cotovelo		
Joelho		
Coluna lombar		
total		



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

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

Na **Faculdade Evangélica do Paraná** você encontra
tradição de mais de 40 anos na área da saúde.

Cursos

Enfermagem
Fisioterapia
Medicina
Medicina Veterinária
Nutrição
Psicologia
Teologia
Gestão Ambiental

Mais informações:
www.faculdadeevangelica.edu.br



Evangélica

Faculdade Evangélica do Paraná

EXCELÊNCIA EM ENSINO NA ÁREA DA SAÚDE

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.



“Meu objetivo é controlar a minha glicemia, e não permitir que ela me controle.”

Diabetes Nós Cuidamos é uma aliança que cresce a cada dia em torno do paciente diabético, a partir de uma iniciativa da sanofi-aventis, líder mundial em Diabetes. Visite e recomende www.DiabetesNósCuidamos.com.br, com dicas de nutrição, troca de experiências, palavra de especialistas, serviços, receitas e histórias de vida. Isso é mais que um website. É o nosso compromisso.

sanofi aventis

O essencial é a saúde



DIABETES
NÓS CUIDAMOS

www.diabetesnoscuidamos.com.br

Farmácia **DASSE77E** Especializada em diabetes

*Medicamentos em geral;
Monitores de glicemia;
Tiras reagentes; Insulinas;
Canetas, Agulhas e Seringas para aplicação de insulinas;
Alimentos dietéticos;*

*Horário de atendimento:
Segunda a Sábado das 08:00 às 20:00hs
Domingos e Feriados das 10:00 às 19:00hs*

*Tele Entrega:
Segunda a Sábado das 08:00 às 18:00 hs*

*End: Av. Sete de Setembro 4615
Água Verde - Curitiba/PR
CEP: 80240-000*

**DISK
REMÉDIO**
41 3244 9911

WWW.DIABETESERVICE.COM.BR

ACCU-CHEK PERFORMA

Fabricante: Roche

Apresentação:
01 Monitor de Glicemia Performa;
01 Bateria;
01 Lancetador Accu-Chek Multiclix;
02 Tambores com 6 lancetas Multiclix;
10 Tiras Performa;
Bolsa de transporte;
Manual de utilização.

Propriedades:
Medição em 05 segundos;
Memória para 500 resultados;
Médias de testes em 7, 14 e 30 dias;
Laterais emborrachadas;
Testes em locais alternativos;
Pequena amostra de sangue: 0,6ml

Garantia: Permanente



WWW.ACCU-CHEK.COM.BR