



ISSN 1517-6932

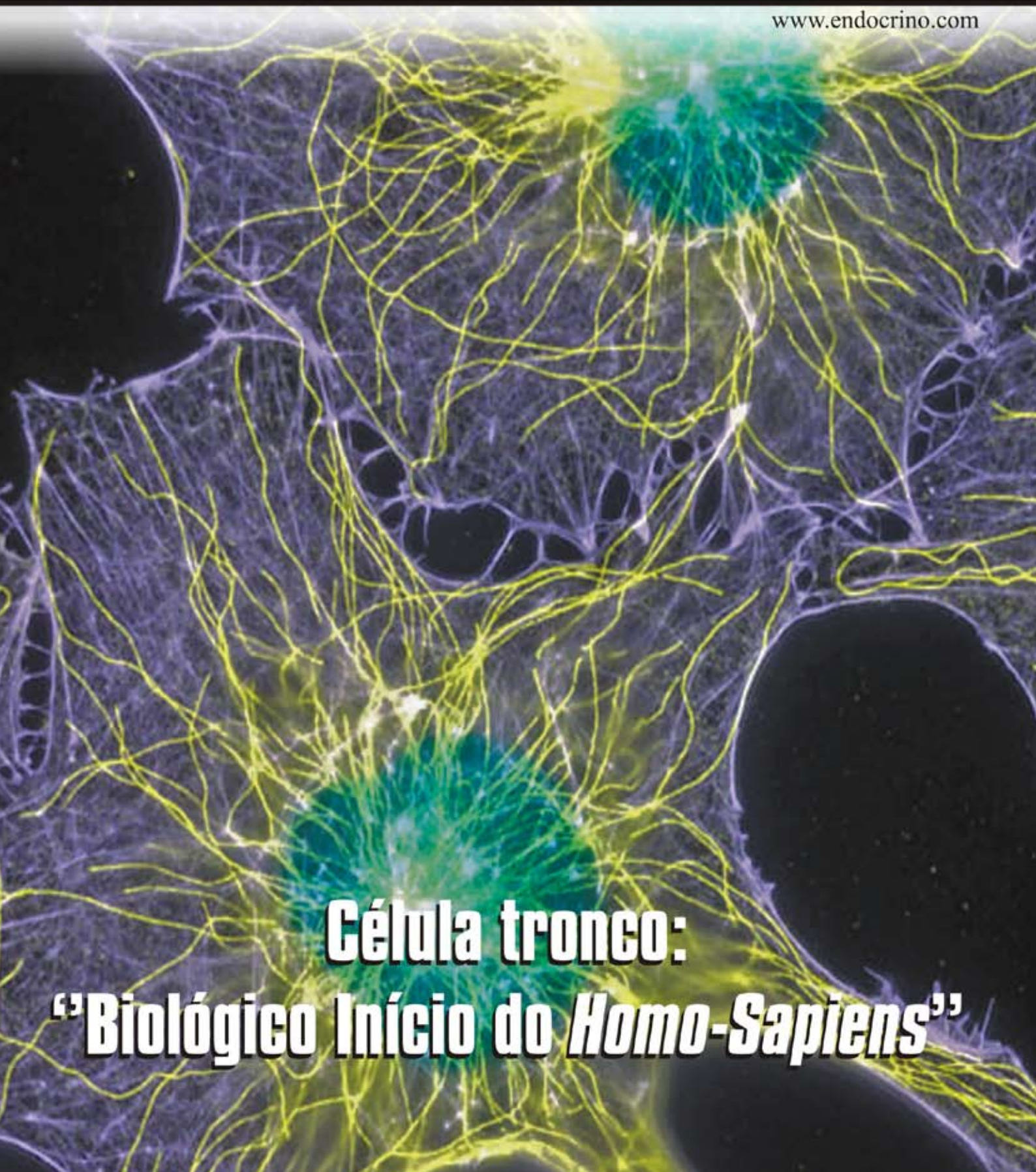
ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 8 - NÚMERO 2

ABRIL - 2008

www.endocrino.com



Célula tronco:

“Biológico Início do *Homo-Sapiens*”

Células Tronco Embrionárias: Vida e Morte na Decisão da Justiça

A Lei e Justiça

A constitucionalidade das pesquisas e terapia com células-tronco embrionárias está em discussão no Pretório Excelso.

Em maio de 2005, o então Procurador Geral da República, Dr. Cláudio Lemos Fontele, ingressou com uma Ação Direta de Inconstitucionalidade, questionando dispositivos da Lei Federal nº 11.105/2005, também conhecida como Lei de Biossegurança, notadamente, no que aqui interessa, o artigo 5º, que dispõe:

Art. 5º É permitida, para fins de pesquisa e terapia, a utilização de células tronco embrionárias obtidas de embriões humanos produzidos por fertilização in vitro e não utilizados no respectivo procedimento, atendidas as seguintes condições:

I – sejam embriões inviáveis; ou

II – sejam embriões congelados há 3 (três) anos ou mais, na data da publicação desta Lei, ou que, já congelados na data da publicação desta Lei, depois de completarem 3 (três) anos, contados a partir da data de congelamento.

§ 1º Em qualquer caso, é necessário o consentimento dos genitores.

§ 2º Instituições de pesquisa e serviços de saúde que realizem pesquisa ou terapia de células-tronco embrionárias humanas deverão submeter seus projetos à apreciação e aprovação dos respectivos comitês de ética em pesquisa.

§ 3º É vedada a comercialização do material biológico a que se refere este artigo e sua prática implica o crime tipificado no art. 15 da Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997.

O Ministério Público Federal defende que a vida surge com a fecundação e que o artigo 5º da Carta Magna de 1988, garante a inviolabilidade da vida humana, daí, conseqüentemente, a inconstitucionalidade do supra transcrito texto de lei.

O Supremo Tribunal Federal, guardião-mor da Constituição Federal, em audiência pública realizada no dia 05 de março do corrente ano, em razão da relevância social do tema, iniciou o julgamento da Ação Direta de Inconstitucionalidade (ADI nº 3510-0), tendo o il. Min. Relator, Ayres Britto, votado pela total improcedência do pedido, destacando, com proficiência, **que a presente ADIN é a causa mais importante da história deste Supremo Tribunal Federal. Causa cujo desfecho é de interesse de toda humanidade. Causa ou processo que torna, mais que todos os outros, esta nossa Corte Constitucional uma casa de fazer destino. Pois o que está em debate é mais que a natureza da concepção ou do biológico início do homo sapiens. Mais do que a precisa conceituação jurídica de pessoa humana, de procriação responsável e dos valores constitucionais da saúde e da liberdade de expressão científica (...). O embrião referido no art. 5º da Lei de Biossegurança, não é jamais uma vida a caminho de outra virginalmente nova. Faltam-lhe todas as possibilidades de sonhar com as primeiras terminações nervosas, que são o anúncio biológico de um cérebro humano em gestação. Numa palavra, não é cérebro. Nem concebido, nem em formação. Pessoa humana, por conseqüência, não é este, nem mesmo como potencialidade. Pelo que não se pode cogitar da distinção aristotélica entre ato e potência, porque, se o embrião in vitro é valioso para si mesmo, se permanecer assim, inescapavelmente confinado é algo que jamais será alguém.**

Acrescentando, adiante, com maestria e sensibilidade:

Já diante de um embrião rigorosamente situado nos marcos do art. 5º da Lei de Biossegurança, o que se tem? Uma vida vegetativa que se antecipa a do cérebro. O cérebro ainda não chegou, a maternidade também não, nenhum dos dois vai chegar nunca, mas nem por isso, algo oriundo da fusão do material coletado em dois seres deixa de existir no interior de cilíndricos e congelados em tubos de ensaio. Não deixa de existir pulsantemente (o ser das coisas é o movimento, segundo Heróclito), mas sem a menor possibilidade de caminhar na transformadora direção de uma pessoa natural. A única trilha que se lhe abre é a do desperdício do seu acreditado poder de recuperar a saúde e até salvar vida de pessoas, agora sim, tão cerebradas quanto em carne e osso, músculo, sangue, membros e cartilagens,

a repartir com familiares, médicos, amigos, as limitações, dores e desesperanças, de uma vida que muitas vezes tem tudo para ser venturosa e que não é. Donde a inevitabilidade da conclusão de que a escolha feita pela Lei de Biossegurança não significou um desprezo ou despreço pelo embrião in vitro, menos ainda um frio assassinato, porém uma mais firme disposição para encurtar caminhos que possam levar à superação do infortúnio alheio (www.stf.gov.br).

Na seqüência, a il. Min. Ellen Gracie, antecipando seu voto, em notória preocupação com o tempo transcorrido desde a propositura da ADIN, acompanhou o posicionamento do em. Ministro Relator, favoravelmente às pesquisas com células-tronco embrionárias, pois no seu entender, não há constatação de vício de inconstitucionalidade da norma questionada.

Após, o exmo. Ministro Carlos Alberto Menezes Direito, pediu vistas do processo, que está pendente de julgamento.

A Lei nº 11.105/2005 libera o uso de células em pesquisas ou tratamento de doenças, retiradas de embriões produzidos por fertilização in vitro, congelados há mais de três anos ou que tenham se tornado inviáveis, exigindo o consentimento dos genitores, sendo expressamente proibida sua comercialização.

As pesquisas com os embriões, desde que observados os exatos parâmetros da Lei de Biossegurança, são necessárias para o desenvolvimento da ciência e para o benefício da humanidade, na medida em que concilia, adequadamente, os valores envolvidos, possibilitando avanços significativos em defesa da saúde e da vida e o respeito aos padrões éticos de nossa sociedade, mormente que não há definição constitucional do momento inicial da vida humana.

Outrossim, não se pode perder de vista, consoante alhures aduzido, que os geradores do embrião que tenham a convicção de que a vida humana inicia-se sem a nidação, tem a autonomia de liberdade de crença e consciência, devidamente assegurados pela lei, ora em debate.

O em. Min. Relator Carlos Ayres Britto, ao considerar constitucional as pesquisas com células-tronco embrionárias, permite que milhares e milhares de brasileiros exerçam o direito de viver com dignidade, direito este básico e constitucionalmente resguardado e, a par de toda a discussão acerca do momento em que se inicia a vida, não se pode ignorar o sofrimento das pessoas que padecem de doenças graves e que aguardam um desfecho para tal empasse.

Ao direito não cabe impor barreiras ou estabelecer divisas morais e religiosas intransponíveis, mas sim, disciplinar fatos que inevitavelmente venham a surgir em decorrência da evolução humana. Por isso que se diz que o direito é dinâmico (cf. doutrina de Ivan Ricardo Gariso Sartori, in www.conjur.com.br).

A sociedade brasileira espera, ansiosamente, que os exmos. Ministros integrantes do Supremo Tribunal Federal confirmem a validade constitucional da Lei de Biossegurança, celebrando a vida e restaurando a esperança de indivíduos que sofrem de patologias graves que poderão ser superadas, ou então, minimizadas, com a utilização de células-tronco embrionárias.

**Simone Gama Triches
Assessora do Tribunal de Justiça do Paraná**

A Ciência e o juramento de defender e salvar vidas

As dúvidas da ciência sobre a vida que existe na célula:

- 1- Célula é a primeira unidade construtora da humanidade;
- 2- Sem célula não existe vida seja ela animal ou vegetal;
- 3- Quais são as implicações de todo este poder em mãos humanas?
- 4- Dentro da primeira célula através de informações transcritas pelo DNA ao mRNA existe um milhão de informações acerca de dois seres humanos responsáveis pela sua geração;
- 5- Células pensam? Caso contrário ... podem ser definidas como seres vivos?
- 6- Serão células consideradas íntegras na construção de um ser humano após um congelamento de 3 anos?
- 7- Células que nunca tiveram o aconchego do útero materno poderão ser consideradas células que irão reproduzir o pensamento humano?
- 8- A lei e a ciência ao permitirem a manipulação da vida na mão de humanos, poderão dar chance ao surgimento de novos "Hitlers"?
- 9- Desprezar um célula seria destruir uma vida em potencial?
- 10- O que significa para a ciência médica estas palavras: ***"Aplicarei os regimes para o bem do doente segundo o meu poder e entendimento, nunca para causar dano ou mal a alguém. A ninguém darei por prazer, nem remédio mortal nem um conselho que induza a perda" Hipócrates.***

Estamos para julgar ou defender a maior decisão tomada por um ser humano até então. Lei, ciência, religião, defendendo suas opiniões, nunca chegarão a um consenso sobre a veracidade de sua defesa, enquanto nós pobres seres humanos não entendermos o porque da existência da vida.

**Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama
Professora Titular da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica do Paraná**

Endocrinol. diabetes clín. exp. - VOL.VIII - NUM. 2

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

Editores Chefes

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

Editores

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

Editores convidados

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

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

Editor Revisor

Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

Revisores

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

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

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


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

Impressão: Total Editora Ltda

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

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

e-mail: edipar@edipar.com.br

Revisão final:  Unidade de Diabetes Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

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

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

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

site: www.endocrino.com

e-mail: endocrinohuec@yahoo.com.br

Sumário

| | |
|---|-----|
| Editorial | |
| Células Tronco Embrionárias: Vida e Morte na Decisão da Justiça..... | 811 |
| Artigo de Revisão | |
| Feocromocitoma - Revisão de Diagnóstico e Tratamento | |
| <i>Pheochromocytomas are rare catecholamine-secreting tumors arising from chromaffin cells of the sympathoadrenal system, which includes the adrenal medulla and sympathetic ganglionic tissue.....</i> | 815 |
| Contribuição Original | |
| Alisquireno: A Nova Esperança no Tratamento da Hipertensão | |
| <i>This new drug should be considerate for mild-to-moderate hypertension, or as adjunctive therapy when the others antihypertensive do not achieve blood pressure control.....</i> | 825 |
| Relato de Caso | |
| Efeitos Colaterais dos Anti-Tireoidianos - Relato de Caso e Revisão da Literatura | |
| <i>In this article, the authors describe a case report of a patient with Grave's disease that presented side effects of both antithyroid drugs available.....</i> | 828 |
| Artigos Originais | |
| <i>Tópicos em Clínica Médica</i> | |
| Prevalência de Herpes Zoster em Lúpus Eritematoso Sistêmico e sua Correlação com Nefrite, Uso de Imunodepressores e Auto-Anticorpos | |
| <i>The appearance of Herpes Zoster (HZ) is increased in immunossupressed patients e causes important loss of life quality.....</i> | 831 |
| Utilização da Neuronavegação como Prevenção de Lesão de Artéria Carótida Interna em Cirurgia Transesfenoidal Endonasal | |
| <i>Internal carotid artery injury during sellar dural opening is a potentially catastrophic complication of transsphenoidal surgery.....</i> | 834 |
| Obesidade e Intervenção Coronária Percutânea: Proteção Paradoxal ou Inadequação do Índice Antropométrico Estudado | |
| <i>Central anthropometric indexes are better than body mass index to discriminate elevated coronary risk.....</i> | 838 |
| Influência do Treinamento físico sobre Parâmetros Metabólicos e no Conteúdo do Glicogênio Renal em Ratos Diabéticos | |
| <i>Exercise may improve serum glucose and kidney glycogen concentrations in diabetic rats.....</i> | 844 |

Capa: Células tronco: uma esperança de vida!
Fonte google.com

ARTIGO DE REVISÃO

FEOCROMOCITOMA - REVISÃO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO *PHEOCHROMOCYTOMA – DIAGNOSTIC AND TREATMENT REVIEW*

RENATA BITTAR BRITTO ARANTES¹
ROBERTA REHDER¹
RODOLFO NORBERTO SBALQUEIRO¹
JEANNE D GAMA²

Descritores: Feocromocitoma; Adrenal; Catecolaminas; Hipertensão Secundária
Key words: Pheochromocytoma; Adrenal Gland; Catecholamines; Secondary Hypertension

Resumo

Feocromocitomas são tumores raros secretores de catecolaminas advindos de células cromafins do sistema simpático adrenal, incluindo a porção medular da supra-renal e tecido simpático ganglionar. Os efeitos do excesso de catecolaminas provocam sintomas potencialmente fatais e danos orgânicos severos caso não diagnosticados ou percebidos. A dosagem de catecolaminas ou metanefrinas plasmáticas ou urinárias é recomendável como teste de primeira linha no rastreamento para diagnóstico. Estudos de localização devem seguir evidências clínicas sugestivas de um tumor. O bloqueio farmacológico de repostas circulatórias às catecolaminas é imperativo no pré-operatório. Os métodos inadequados para distinguir tumores malignos dos benignos e a falta de tratamentos eficazes para a malignidade são problemas importantes que requerem soluções adicionais. Os desafios no diagnóstico, na posição do tumor, e no tratamento são consideráveis. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 815-824.**

Abstract

Pheochromocytomas are rare catecholamine-secreting tumors arising from chromaffin cells of the sympathoadrenal system, which includes the adrenal medulla and sympathetic ganglionic tissue. The effects of catecholamine excess cause potentially fatal symptomologies and end-organ damage if not diagnosed and treated. Measurement of plasma or urinary fractionated catecholamines and metanephrines, the most accurate screening approach, is recommended as the first-line test for diagnosis. Localization studies should only follow reasonable clinical evidence of a tumor. Preoperative pharmacologic blockade of circulatory responses to catecholamines is mandatory. Inadequate methods to distinguish malignant from benign tumors and a lack of effective treatments for malignancy are important problems requiring further resolution. Challenges in diagnosis, tumor location, and treatment are considerable. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 815-824.**

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em uma reunião sobre tumores endócrinos, no ano de 2004, definiu feocromocitoma como um tumor originado das células cromafins, produtoras de catecolaminas na porção medular da adrenal, ou seja, um paraganglioma intra-adrenal (1). Tumores similares originados de paragânglios simpáticos e parassimpáticos extra-adrenais são classificados como paragangliomas extra-adrenais (1,2). Embora relativamente arbitrária, a nomenclatura enfatiza as propriedades distintas dos tumores em posições diferentes (3). Contrário aos paragangliomas adrenais e extra-adrenais, os tumores de origem do tecido parassimpático, principalmente na cabeça e no pescoço, produzem raramente quantidades significativas de catecolaminas (2,3).

Considerados como tumores relativamente raros, os feocromocitomas apresentam como manifestação clínica mais freqüente a elevação da pressão arterial (4). Estima-se que aproximadamente 0,1% dos pacientes com hipertensão diastólica seja portador de feocromocitoma (5). Embora haja ocorrência em todas as idades, evidencia-se um pico maior na terceira e quarta décadas de vida, sendo raros após os 60 anos de idade. Tal condição pode ser explicada diante da dificuldade diagnóstica, uma vez que pacientes idosos normalmente apresentam-se oligossintomáticos ou assintomáticos (6). A manifestação da patologia na infância corresponde a 10% dos casos, afirmando alguns autores uma prevalência maior em meninos (3,5,6). Contrariando alguns estudos, *Harrison* mostra uma maior predileção do tumor pelo sexo feminino (7).

Os feocromocitomas classificam-se em familiares e esporádicos, sendo estes representados em 90% dos casos (1,2). Estudos genéticos revelam que o tipo esporádico pode apresentar uma perda da heterozigotidade nos cromossomos 1p, 3p, 17p e 22q (2). Tal condição sugere uma mutação por deleção de um alelo autossômico em *loci* supressor presente em células somáticas de um tumor ainda não caracterizado (6).

Nos Estados Unidos, há aproximadamente 800 mortes anualmente em conseqüência das complicações do tumor (2). Em relação aos portadores de feocromocitoma diagnosticados na autópsia, 75% dos pacientes apresentaram infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC) como causa de óbito (1,7).

Embora seja uma causa rara de hipertensão, o diagnóstico e tratamento precoces são de grande importância devido à possibilidade de desencadear crises hipertensivas potencialmente fatais, principalmente em determinados procedimentos (2). Tais processos são exemplificados pela indução anestésica, procedimentos invasivos, cirurgias, situações de estresse, aumento da pressão abdominal, exames radiológicos com contraste e dilatação uterina (3,4,7). Outros fatores predisponentes das crises consistem na utilização de algumas substâncias como antidepressivos tricíclicos, nicotina, betabloqueadores, corticotropina (ACTH), histamina, opiáceos, droperidol, metoclopramida, quimioterápicos, glucagon, saralalina e metildopa (3,4,7). Diante da ocorrência de crises acompanhando quadros de ansiedade, *Harrison* afirma que os estresses mentais ou psicológicos não costumam provocar crise, infarto agudo do miocárdio ou AVC (7). Porém, estudos como os descritos por *Adelaide* e *col* afirmam a indução de crises hipertensivas desencadeadas por alterações emocionais (5,6).

A presente revisão bibliográfica visa promover um melhor conhecimento sobre o manejo de pacientes portadores de feocromocitoma, mediante o estabelecimento de um diagnóstico precoce e a instituição de um tratamento adequado.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de feocromocitoma deve ser dividido em

¹Graduação na Disciplina de Clínica Médica do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR)

²Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná – Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

E-mail: jeannedgama@yahoo.com.br

três etapas: clínico, bioquímico e topográfico (4).

Diagnóstico clínico

A sintomatologia dos pacientes com feocromocitoma é variada, uma vez que é conseqüente à produção hormonal pelo tumor (3,6). Grande parte dos sintomas observados nos portadores de feocromocitoma deve-se aos efeitos cardiovasculares, metabólicos e viscerais das catecolaminas (4). Os pequenos tumores intra-adrenais secretam em maior quantidade a adrenalina, traduzindo em sintomas de hipermetabolismo e intolerância à glicose (2,8). Os tumores maiores são produtores principalmente de noradrenalina, ocorrendo com os paragangliomas, uma vez que não possuem feniletanolamina-n-metiltransferase (9). A ausência desta enzima impede a transformação de noradrenalina em adrenalina. Tumores produtores apenas de dopamina são relativamente raros, associando-se normalmente a neoplasias malignas (6).

A manifestação clínica mais comum é a hipertensão arterial, podendo se apresentar na forma intermitente ou sustentada (3,6,7). Em 60% dos casos, sua apresentação é intermitente, embora que a metade destes pacientes apresentem crises ou paroxismos distintos (1). O restante dos pacientes apresenta elevação da pressão arterial somente durante a crise (7).

O sistema nervoso simpático contribui para a hipertensão arterial dos pacientes com feocromocitoma, demonstrado pela resposta de queda de pressão arterial após a administração de agonista alfa-2 de ação central (clonidina) (2). Tal medicamento inibe o tônus simpático, reduzindo a pressão arterial (4,8)

A atuação do sistema simpático deve-se provavelmente ao fato de as catecolaminas, liberadas pelo tumor, serem estocadas no neurônio pós-ganglionar simpático (4,8). Dessa forma qualquer ativador do sistema simpático pode provocar crises hipertensivas sem aumentar proporcionalmente o nível de catecolaminas circulantes (4,9).

As características individuais seriam outros fatores responsáveis pela discrepância entre a clínica da patologia e as quantificações hormonais (3). Tais condições referem a sensibilidade dos vasos periféricos às catecolaminas ou a redução da sensibilidade dos receptores adrenérgicos a estes hormônios (*down regulation*) (8). O fenômeno de *down regulation* poderia explicar a hipotensão arterial em alguns dos pacientes com feocromocitoma (4,9). Outra teoria considerada é a vasoconstrição por tempo aumentado, podendo gerar uma resposta adaptativa de alteração da volemia apresentando como conseqüência a diminuição da pressão arterial, mesmo diante de níveis elevados de catecolaminas (8).

Durante as crises hipertensivas, os principais sintomas caracterizam-se pela palpitação, cefaléia, sudorese profusa e apreensão (4,7). Outros sintomas podem se manifestar como palidez, náusea, vômitos, dor torácica do tipo angina, dor abdominal, rubor facial, perda de peso, nalgia, urticária, AVC hemorrágico, *flushing* (raro), cianose devido à vasoconstrição periférica, calafrios, dor óssea, dispnéia, tontura, tremores, visão borrada, poliúria pós-crise, convulsão, nervosismo, ansiedade e obstipação intestinal (1,4,7). Em geral os paroxismos adrenérgicos apresentam início súbito, ocorrendo com uma frequência variável, de maneira esporádica a várias vezes por dia. A duração de cada episódio varia de minutos a horas, sendo, em geral, menor que quinze minutos (4,7). Com o passar do tempo, as crises geralmente aumentam em frequência, porém sem alterar de modo significativo seu caráter (5).

Alterações características do aumento das catecolaminas são as disfunções cardíacas devido ao aumento da pós-carga, efeito lesivo direto das catecolaminas na musculatura cardíaca e à isquemia decorrente da vasoconstrição (2,9). As manifestações cardiológicas mais comuns consistem em taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, arritmia supraventricular, extra-sístoles ventriculares, angina, infarto agudo do miocárdio, alterações inespecíficas de ST – onda T, ondas U proeminen-

tes, padrões de sobrecarga ventricular esquerda, bloqueios dos ramos direito e esquerdo e miocardiopatia associada à insuficiência cardíaca (7,10).

Complicações como falência de múltiplos sistemas orgânicos, refletindo em edema pulmonar não-cardiogênico podem eventualmente ocorrer (2,9). Níveis elevados de amilase, provenientes do endotélio pulmonar lesionado, e dor abdominal podem sugerir patologia como pancreatite aguda, embora com níveis séricos de lipase normais, dificultando na elaboração de um diagnóstico diferencial com feocromocitoma (5). Outras condições que podem desviar do diagnóstico de feocromocitoma são intolerância aos carboidratos (alteração da secreção de insulina e aumento da produção hepática de glicose), elevação do hematócrito (secundária à redução do volume plasmático e raramente pela produção de eritropoietina pelo tumor), hipercalcemia, febre e elevação de VHS (produção de interleucina-6) (4,7). Poliúria, rabdomiólise com insuficiência renal mioglobínica (vasoconstrição extrema com isquemia muscular), hematuria e crises desencadeadas pela micção (feocromocitoma da bexiga) refletem manifestações clínicas não descartadas em pacientes portadores de feocromocitoma (4).

Calculose biliar, Síndrome de *Cushing*, hipotensão postural (diminuição da volemia devido à vasoconstrição pela sudorese persistente), dessensibilização adrenérgica devido à produção elevada de catecolaminas, produção de substâncias vasodilatadoras e presença de falsos transmissores consistem em sintomas e sinais passíveis de serem desencadeados pelo feocromocitoma relatados na literatura (4,7). Ao exame de fundo de olho pode ser evidenciado estreitamento arteriolar nestes pacientes (7).

O fato de alguns feocromocitomas produzirem outros peptídeos e catecolaminas, como somatostatina, calcitonina, vasopressina, ACTH, histamina e serotonina, tornam o diagnóstico ainda mais complicado (4). Tais substâncias podem predominar na determinação do quadro clínico, introduzindo um sinal ou sintoma não muito usual, revelando-se apenas em estudos imuno-histoquímicos do tumor (2,4).

Diagnóstico bioquímico

O objetivo da avaliação laboratorial em pacientes com feocromocitoma consiste em demonstrar a hipersecreção de catecolaminas, noradrenalina e adrenalina, e seus metabólitos no plasma ou na urina (9). A sensibilidade diagnóstica dos vários métodos disponíveis varia dependendo da metodologia empregada nas dosagens e se estas se referem às catecolaminas ou a seus metabólitos (2,9)

O tamanho do tumor pode ajudar a definir o melhor teste diagnóstico a ser requisitado (9). Tumores menores que 50 gramas possuem um *turnover* rápido, liberando com maior frequência catecolamina não-metabolizada na circulação. Tal condição resulta em baixas concentrações de seus metabólitos na urina (8,9). Estes tumores produzem uma quantidade maior de sintomas e são diagnosticados principalmente pelas catecolaminas plasmáticas (6,8).

Tumores com peso superior a 50 gramas apresentam um *turnover* lento, liberando na maior parte das vezes catecolaminas metabolizadas (6). Tais tumores provocam menos sintomas, menor concentração de catecolaminas circulantes livres, porém metabólitos urinários elevados (6,8). Estas observações normalmente possuem implicações diagnósticas consideráveis (6).

Uma vez que os tumores podem ser heterogêneos, o padrão de secreção deve ser sempre pesquisado (9). Embora a maior parte dos tumores sejam secretores de noradrenalina, alguns podem secretar apenas adrenalina ou apenas as metanefrinas, derivadas do metabolismo intratumoral de catecolaminas (6,7). Nenhum exame laboratorial tem 100% de acurácia, logo a necessidade da associação de ensaios. Por exemplo, a combinação da pesquisa de catecolaminas plas-

máticas (noradrenalina e adrenalina) de pelo menos 2000pg/ml e metanefrinas urinárias de pelo menos 1,8mg/24h têm uma acurácia diagnóstica próxima dos 98% tanto em feocromocitoma esporádico quanto hereditário (5). Diante do quadro é interessante fazer a determinação de pelo menos um metabólito e de uma catecolamina (7). Muitos estudos sugerem a dosagem preferencial de metanefrinas plasmáticas livres fracionadas e catecolaminas livres urinárias, pois estes testes permitem uma maior sensibilidade diagnóstica (6,9,30).

As determinações disponíveis são: (4,9)

- catecolaminas plasmáticas (noradrenalina e adrenalina),
- metanefrinas plasmáticas totais ou fracionadas (nor-

metanefrinas e metanefrinas,

- metanefrinas urinárias totais ou fracionadas,
- vanil mandélico urinário

Com relação aos testes mencionados, há uma maior sensibilidade para noradrenalina plasmática e metanefrinas urinárias, menor sensibilidade para dopamina plasmática e urinária, baixa sensibilidade para adrenalina plasmática e urinária e sensibilidades intermediárias para vanil mandélico urinário e noradrenalina urinária (4); vide tabela 1. A medida das metanefrinas fracionadas livres plasmática na suspeita de feocromocitoma hereditário tem uma sensibilidade e especificidade de 97% e 96% respectivamente. Já na suspeita de feocromocitoma esporádico, 99% e 82% respectivamente (27).

TABELA 1: Sensibilidades e especificidades dos exames laboratoriais para diagnóstico de feocromocitoma – adaptado refs 27,29

| | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) |
|--|-------------------|--------------------|
| Metanefrina livre plasmática (27) | 99 | 89 |
| Catecolamina plasmática (27) | 84 | 81 |
| Catecolaminas urinárias (27) | 86 | 88 |
| Metanefrinas fracionadas urinárias (27) | 97 | 69 |
| Metanefrinas totais urinárias (27) | 77 | 93 |
| Vanil mandélico urinário (27) | 64 | 95 |
| Metanefrinas fracionadas livres plasmáticas (30) | 96-99 | 82-97 |

Os critérios diagnósticos de acordo com *Bravo e col* a partir da análise dos valores das catecolaminas plasmáticas e metanefrinas urinárias são os seguintes (4):

1) Catecolaminas plasmáticas superiores a 2000pg/ml e metanefrinas urinárias superiores a 1,8ug/mgCr/24h confirmam o diagnóstico de feocromocitoma;

2) Catecolaminas plasmáticas entre 1000pg/ml e 2000pg/ml e metanefrinas urinárias entre 1,3ug/mgCr/24h e 1,8ug/mgCr/24h devem motivar o teste da clonidina para confirmação ou exclusão diagnóstica;

3) Catecolaminas plasmáticas inferiores a 1000pg/ml e metanefrinas inferiores a 1,3ug/mgCr/24h devem motivar o teste do glucagon para confirmação ou exclusão diagnóstica.

Vários autores revelam a existência de um cruzamento importante entre os valores de catecolaminas plasmáticas de pacientes portadores de feocromocitoma e indivíduos normais, tornando este exame de baixa especificidade (4,7). Uma solução seria elevar o limite superior da normalidade, mas, quando isso é feito, a sensibilidade do método cai de forma considerável (9). Deve-se considerar o fato de as catecolaminas serem produzidas pelos nervos simpáticos e pela medula adrenal, revelando que níveis altos de catecolaminas nem sempre são indícios específicos de feocromocitoma (7,9). Tal condição pode indicar uma atividade aumentada do sistema nervoso simpático (4,9).

Resultados falso-positivos podem ocorrer sob o uso de anfetamina, hidralazina, maconha, oxprenolol, nicotina, retirada abrupta da clonidina, fenoxibenzamina, diuréticos, cafeína, minoxidil, nifedipina, propranolol, cocaína, *crack*, prasosina, abstinência alcoólica, levodopa, metildopa, etanol, alimentos ou drogas contendo catecolaminas e compostos fluorescentes como tetraciclina e quinidina (3,9). Algumas condições que alteram o resultado positivamente são insuficiência cardíaca grave, infarto agudo do miocárdio, hipoglicemia aguda, hipotensão arterial, insuficiência renal, AVC, septicemia, insuficiência respiratória, obesidade, ansiedade, exercícios, anemia, hipotireoidismo, cetoacidose diabética, anóxia, dor, frio, punção venosa, hipertensão craniana, hipóxia, acidose (3,6).

Fatores redutores das catecolaminas plasmáticas

consistem no uso de drogas como a clonidina, reserpina e alfametilparatrosina; e condições como a neuropatia autonômica e a deficiência congênita da atividade da dopamina-beta-hidroxiase (6).

As catecolaminas livres devem ser dosadas na urina de 24 horas, podendo ter resultados falso-positivos em algumas situações como na excreção de catecolaminas exógenas e no uso de alguns fármacos como metildopa, levodopa, labetalol e aminas simpaticomiméticas (9). Situações clínicas que promovem situação de falso-positividades são hipoglicemia, esforço intenso, doença do sistema nervoso central como hipertensão intracraniana, hipóxia grave e abstinência de clonidina (7,9).

De acordo com a descrição de *Malachias*, o teste para vanil mandélico urinário possui menor sensibilidade entre os demais métodos, devendo ser preferido na impossibilidade de realização dos outros e não deveria ser usado como proposta de *screening* (3,7,5). Tal condição é explicada pela alta frequência de resultados falso-positivos, exemplificada pela ingestão de clorpromazina, levodopa, broncodilatadores, ácido nalidíxico ou ainda alimentos como café, chá, chocolate, baunilha, abacaxi e banana (3). O resultado falso-negativo (em média 41%) do respectivo exame pode ser provocado pelo uso de clofibrato, metildopa, dissulfiram e inibidores da monoaminoxidase (MAO) - (5,6).

A determinação da dopamina ou do seu metabólito, ácido homovanílico, traduz em pouca informação adicional, excetuando em raros pacientes com secreção excessiva e predominante dessa catecolamina (4,5). Destaca-se sua importância diante de um aumento significativo podendo indicar malignidade do tumor (6).

Atualmente, têm sido realizadas determinações por cromatografia líquida de alta *performance* (HPLC) de metanefrinas fracionadas livres no plasma, sugerindo ser o método mais sensível e específico no diagnóstico de feocromocitoma (3,4).

Alguns estudos têm pesquisado a sensibilidade e especificidade das quantificações plasmáticas de metanefrinas e normetanefrinas, concluindo diante de valores normais a exclusão do diagnóstico de feocromocitoma (2,5,30). No entanto, valores elevados não confirmam o diagnóstico, demonstrando

que o teste, embora apresente sensibilidade elevada, não tem especificidade comparável (4). Tais pesquisas sugerem que este teste seja utilizado principalmente nos pacientes com alto risco para feocromocitoma, ou seja, apresentando paroxismos adrenérgicos típicos, história familiar de feocromocitoma ou incidentaloma adrenal com características radiológicas de feocromocitoma (3,9). Portadores de síndromes genéticas também classificam os pacientes como risco para presença do tumor, uma vez que tal condição poderia justificar um teste de alta sensibilidade (3,7).

Em pacientes com baixa probabilidade de feocromocitoma como os portadores de hipertensão de difícil controle, paroxismos não típicos, incidentaloma adrenal sem características radiológicas de feocromocitoma, determinações urinárias de catecolaminas e metanefrinas são suficientes, conduzindo a um número menor de falso-positivos (4). Os resultados falso-positivos podem ocorrer com o uso de inibidores da monoaminoxidase e do propranolol, uma vez que um dos seus metabólitos pode alterar o ensaio espectrofotométrico utilizado comumente (7).

Na quase totalidade dos casos, as dosagens basais das catecolaminas e dos seus metabólitos consideram-se suficientes para o diagnóstico (2,8). Em raras situações torna-se necessário recorrer aos testes provocativos ou de supressão (4). Tais exames devem ser utilizados preferencialmente quando as determinações urinárias e plasmáticas não foram elucidativas (3).

Os testes provocativos normalmente são pouco utilizados, pois podem desencadear crises hipertensivas ou ainda paroxismos graves, devendo ser realizados posteriormente a um bloqueio alfa-adrenérgico e beta-adrenérgico (6). É importante salientar que normalmente os episódios provocados não são mais acentuados que os espontâneos (3,5). Outro fato importante é que estes são contra-indicados em pacientes que tenham angina, distúrbios visuais ou outros sintomas graves durante os ataques espontâneos, e também naqueles com níveis de catecolaminas plasmáticas superiores a 1000pg/ml e pressão arterial maior que 160/100 mmHg (5,6).

No teste provocativo de estímulo com glucagon, há a determinação das catecolaminas plasmáticas antes e após primeiro, segundo e terceiro minutos da administração de 1mg de glucagon endovenoso (5,6). Nos pacientes com feocromocitoma, há elevação acentuada nos níveis de catecolaminas para valores acima de 2000pg/ml, uma vez que o glucagon atua como agonista das catecolaminas (2,5,6). Esse teste deve ser realizado em pacientes com pressão arterial normal (6). Diante do aumento excessivo da pressão, deve ser administrado de forma endovenosa o nitroprussiato de sódio (5).

Uma outra forma de se prevenir o aumento da pressão durante o teste provocativo de estímulo com glucagon é mediante a administração prévia de bloqueadores de canais de cálcio (4). Se mesmo assim, os níveis pressóricos atingirem ou excederem 220/120 mmHg, fentolamina ou nitroprussiato de sódio devem ser administrados endovenosos (6). De acordo com *Vilar e cols*, tal teste provocativo possui maior sensibilidade e especificidade (6). Este teste normalmente induz crises em 90% dos pacientes submetidos (5). Nos casos em que não houve resposta com o glucagon e há grande suspeita clínica, opta-se pelo uso de histamina endovenosa (5,6). A mesma pode produzir rubor e espasmo curto de cefaléia (5).

O teste de supressão mais indicado é o da clonidina que possibilita detectar produção autônoma de catecolaminas, devendo ser utilizada em pacientes hipertensos, com catecolaminas pouco elevadas e com diagnóstico clínico duvidoso (4). Tal teste permite determinar o nível das catecolaminas plasmáticas antes, uma e duas horas após a administração oral de 0,3mg de clonidina (2,6). A droga utilizada é um agonista alfa-2-adrenérgico (5,6). No indivíduo sem a patologia há diminuição das catecolaminas plasmáticas (níveis inferiores a

500pg/ml) e queda da pressão arterial (5,6).

Outro fato que pode causar a hipotensão arterial é o uso de beta-bloqueadores já que os mesmos podem prevenir a redução das catecolaminas e potencializar a hipotensão induzida pela clonidina (5,6). A suspensão de beta-bloqueadores 48 horas antes do teste pode prevenir este fato (6). No paciente com feocromocitoma, a droga não age na produção autônoma tumoral e o paciente continua hipertenso, embora em alguns casos pode haver uma diminuição, pouco significativa, da pressão arterial (4). Resultados falso-positivos ocorrem em 1,5% dos hipertensos essenciais (6).

Compostos como a Cromogranina A (co-secretada com as catecolaminas) possuem boa sensibilidade (86%) e pouca especificidade (4,27,30). Esta pode estar elevada na presença de insuficiência renal e de outros tumores neuroendócrinos, como carcinoma medular de tireóide, neuroblastoma além de alguns tumores de hipófise; porém a mesma não é significativamente influenciada pelo uso de drogas ou pela punção venosa (4,6,30). Aconselha-se que pacientes que possuam metanefrinas plasmáticas discretamente elevadas a medida da Cromogranina A associada à dosagem de metanefrinas urinárias daria maior especificidade ao método, antes de partir para as provas invasivas diagnósticas (4,6,30).

O neuropeptídeo Y também é co-secretado com as catecolaminas, podendo ser determinado na avaliação laboratorial do feocromocitoma (4).

Dentre os cuidados tomados, deve ser citada a importância do repouso durante a coleta (4). As catecolaminas plasmáticas devem preferencialmente ser colhidas em repouso, após 20 minutos da colocação da cânula venosa, pois o estresse pode aumentar seus valores (4,9). Outras condições estressantes podem elevar as catecolaminas séricas para níveis semelhantes àqueles observados no feocromocitoma, como os já citados (2,9). Tais situações podem tornar problemático o diagnóstico do tumor. Para a realização dos testes bioquímicos o paciente deve abster-se, por 48 horas, de tabaco, café, chocolate, frutas, gelatina, iogurte de frutas, refrigerantes, conservas ou alimentos que as contenham, sendo o motivo já previamente descrito (3).

Algumas medicações também interferem com os níveis plasmáticos e urinários das catecolaminas como já citados anteriormente (3,4). O ideal é que se faça a interrupção destes medicamentos por pelo menos duas semanas antes da avaliação (4). Quando se trata de alguns anti-hipertensivos, as drogas alternativas que devem ser usadas para tratamento da hipertensão são bloqueadores de canais de cálcio e bloqueadores alfa-1-específicos (2,3,4).

Devido à possibilidade de secreção episódica de catecolaminas é interessante fazer dosagens em pelo menos duas ocasiões, principalmente nas crises de paroxismo (6). Tais casos de hiperprodução de catecolaminas são raros (2). Deve-se coletar amostras no período intercrises, pois a maioria dos tumores produz quantidades excessivas de catecolaminas mesmo nos intervalos assintomáticos (4,6). Outra condição que justifica a coleta intercrise deve-se ao fato de não aumentar os falso-negativos se a utilização de amostras de urina coletadas durante intervalos de tempo menores e a determinação de catecolaminas plasmáticas em períodos assintomáticos ou de normotensão (2,3). Porém se o paciente tiver clínica e estes testes resultarem em negativo, a coleta deve ser feita preferencialmente após uma crise adrenérgica (4).

As determinações urinárias de noradrenalina, adrenalina, metanefrinas e ácido vanilmandélico normalmente são realizadas a partir de amostras de urina coletada durante 24 horas, possuindo menor possibilidade de cruzamento de dados com indivíduos normais do que os valores plasmáticos (4,8). A adequação da coleta é feita através da mensuração da creatinina urinária (4,9).

Diante dos fatos mencionados, pode-se afirmar que

nenhum teste bioquímico apresenta acurácia de 100% no diagnóstico de feocromocitoma (2,4). Visando a melhor fidelidade no diagnóstico bioquímico do feocromocitoma, recomenda-se a combinação de dois dos métodos disponíveis, sendo considerada a repetição de cada um pelo menos duas vezes (4,6).

Diagnóstico topográfico

O diagnóstico topográfico consiste de suma importância, uma vez que a abordagem cirúrgica do feocromocitoma depende da localização do tumor (2,4). O tratamento cirúrgico não é procedido caso não haja evidência radiológica do tumor, devido ao fato que este pode ser múltiplo ou estar localizado em posições extra-adrenais (4).

Estudos da *Mayo Clinic* demonstram que mais da metade dos tumores extra-adrenais estão localizados na cabeça e pescoço, em segundo lugar no abdome (regiões periaórticas, pericavais, perirrenais e no órgão de *Zuckerlandl*) e por último no tórax (mediastino, intracardiaco e no parênquima pulmonar) - (5).

A maioria dos tumores funcionantes localiza-se no abdome, uma fração menor no mediastino ou coração, e os tumores da cabeça e pescoço são raramente produtores de catecolaminas (4%) - (4). Os métodos que podem ser utilizados para se fazer este diagnóstico são a tomografia computadorizada, a ressonância magnética, a cintilografia após a injeção de metaiodobenzilguanidina (MIGB) marcada com Iodo 131 que mapeiam o corpo inteiro e a ultra-sonografia abdominal (3,4,6,9).

A tomografia deve ser realizada com cortes de cinco milímetros no máximo, visando uma melhor caracterização das adrenais (4,6). Tal exame identifica mais de 90% dos tumores intra-adrenais que possuam mais de 1 cm, conseguindo detectar tumores intra-torácicos (1,4,6). No entanto, a tomografia não apresenta a mesma acurácia para visualizar tumores cervicais (6,7).

Os adenomas adrenais possuem duas propriedades que diferenciam dos não-adenomas: 70% dos adenomas possuem grande quantidade de gordura intra-celular e terão baixa atenuação na tomografia; adenomas liberam rapidamente o contraste. Inclusive a atenuação na tomografia de um adenoma é expressa em unidades de *Hounsfield*, sendo o valor < 10 sugestivo de adenoma em aproximadamente 100% dos casos (28).

O feocromocitoma na imagem tomográfica pode aparecer com centro hipodenso e bordas delimitadas, ou como massa sólida, ou ainda com bordos irregulares caracterizando neoplasia maligna (3). Um fato de grande importância é que este exame não consegue distinguir um adenoma de um mielolipoma ou feocromocitoma (7).

Utilizada como método de escolha, a ressonância nuclear magnética (MRI) tem a vantagem de não fazer uso de radiação ionizante e contraste iodado (3,7). Devido a essa vantagem, a ressonância é considerada o procedimento de escolha em grávidas e em pacientes com cliques cirúrgicos (6), a tomografia é reservada apenas para gestantes pré-termo (29). Apresenta uma excelente resolução tecidual, principalmente na avaliação de comprometimento de grandes vasos e em localizar tumores extra-adrenais (3,5).

A ressonância tem sido particularmente útil em demonstrar lesões intracardíacas (3,5,6). Apenas os tumores menores ou protegidos por cliques e objetos metálicos de cirurgia prévia são enganosos (5). Quando o feocromocitoma tem localização adrenal ele exibe sinal hiperintenso em T2 (3,6). No fígado o feocromocitoma aparece com sinal hiperintenso em T2, já tumores benignos são isointensos (26). Projetos, com relação a uma técnica nova denominada *chemical-shift* MRI, estão estudando a possibilidade deste método discriminar adenomas adrenocorticais, tumores metastáticos e feocromocitomas (6).

A cintilografia, após a injeção de metaiodobenzilgani-

dina (MIGB) marcada com Iodo 131, consiste em exame útil nos feocromocitomas extra-adrenais, múltiplos, metastáticos e nas recidivas tumorais (3). Tal exame possibilita uma imagem de corpo inteiro (6). O mapeamento demonstra imagens em áreas onde houver grande concentração de vesículas adrenérgicas (4). Outra vantagem importante desta técnica está no fato de conseguir detectar com segurança tumores muito pequenos, menores que 0,5 a 1 cm, difíceis de visualizações na tomografia e na ressonância magnética (5,6). Específica na identificação de massas produtoras das catecolaminas, como os neuroblastomas e os feocromocitomas, a cintilografia resulta em imagens detectáveis em 48 a 72 horas (5). Tal técnica deve ser solicitada nos casos em que não houve detecção de lesões pelos outros métodos de imagens, uma vez que este teste parece ter uma especificidade alta, e em casos de pacientes com incidentalomas adrenais e testes bioquímicos normais ou pouco alterados (5,6). Os resultados falso-negativos ocorrem devido ao uso de algumas drogas que têm a capacidade de interferir com a captação tissular do MIGB como, por exemplo, antidepressivos tricíclicos, simpaticomiméticos, cocaína, labetalol, reserpina e guanetidina (6).

De acordo com *Vilar e cols* tanto a tomografia quanto a ressonância possuem sensibilidade alta e especificidade baixa, no MIBG ocorre o inverso (4,6). A vantagem do MIBG sobre os outros dois exames citados anteriormente está no fato de o primeiro fornecer dados funcionais, além dos anatômicos, e, por isso ser um método mais específico (1,4,26,27).

Outras substâncias que estão sendo utilizadas em imagens de tomografia com emissão de *positron* (PET) são 18F-fluorodeoxiglicose (FDG-PET) usados rotineiramente e 11C-hidroxi-fedrina, que em estudos fornecem resultados promissores (5,8). Atualmente, indica-se o uso do PET com 6-[18F]-fluordopamina para localização de metástase de feocromocitoma (4). Tanto o PET com 11C-hidroxi-fedrina como o 6-[18F]-fluordopamina são disponíveis somente em alguns centros especializados (5,7).

A ultra-sonografia abdominal é utilizada na impossibilidade de realização de outros exames, tem ampla disponibilidade e praticidade (3). Era utilizada principalmente no início da década de 70, quando o uso da tomografia não era sempre disponível e não existia a ressonância (4); é limitada para diferenciar lesões císticas de sólidas (29).

A cintilografia com 111 In-Pentetreotida (*Octreoscan*), conseguiu ver em um estudo, 45% das lesões metastáticas, sendo que 10% das metástases visualizadas não foram detectadas pelo MIBG (6).

O cateterismo venoso permite a coleta de amostras seletivas de sangue em lugares específicos, como as veias adrenais, a veia cava inferior e superior, entre outros; com o objetivo de dosar as catecolaminas nestes locais e gerar uma confirmação absoluta de que uma massa suspeita é, com certeza, a fonte de secreção de catecolaminas (6). Este exame pode ser de grande utilidade na localização de pequenos tumores em locais não usuais (5). Devido ao fato de estarmos tratando de um exame invasivo, podendo acarretar descarga adrenérgica, deve-se sempre fazer um bloqueio alfa-adrenérgico e beta-adrenérgico previamente (5,6).

A indicação do cateterismo venoso ocorre apenas em situações que sejam necessárias, como em pacientes apresentando alteração clínica e laboratorial e sem detecção do tumor pelos exames de imagem, ou em pacientes com diagnóstico de imagem de tumores bilaterais, presentes tanto na tomografia como na ressonância, porém com *status* secretório incerto e MIBG inconclusivo ou negativo (6). Como não há um valor normal referente ao valor absoluto de catecolaminas, foi sugerido por *Vilar e cols* uma relação efluente de quatro a dez vezes a quantia de adrenalina para cada quantia de noradrenalina, sendo a inversão desta proporção sugestiva de feocromocitoma (5,6). Considera-se importante salientar que diante do fato

deste exame poder acarretar complicações e desconforto ao paciente, além do seu alto custo, ele só deverá ser usado após fracasso dos outros métodos diagnósticos (5,7,9).

Mesmo com todas estas novas técnicas em estudo, a ressonância é ainda considerada o método mais sensível diagnóstico, e a MIGB, embora seja o método menos sensível, é altamente específico e pode ser a única imagem positiva em alguns casos de paraganglioma (4,7).

Diagnóstico diferencial

No diagnóstico diferencial de feocromocitoma, devemos considerar várias condições clínicas: hipertensão arterial essencial com características "hiperadrenérgicas", ansiedade, síndrome do pânico, hiperplasia adrenomedular primária (quadro clínico e laboratorial de feocromocitoma em pacientes sem síndrome hereditária, na qual a hiperplasia precede o desenvolvimento do tumor mas não se traduz do ponto de vista clínico), hipertireoidismo, taquicardia paroxística, menopausa, enxaqueca, lesão intra-craniana (sobretudo os tumores na fossa posterior ou a hemorragia subaracnóide), epilepsia diencefálica, eclâmpsia ou pré-eclâmpsia, hipertensão por inibidores da MAO, hipoglicemia, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, infecções agudas, falência barorreflexa (alteração na função dos barorreceptores, presentes em vasos da região cervical, provocada, em geral, por cirurgia e/ou radioterapia prévias, mas podendo ser idiopática), ingestão de drogas (anfetamina, cocaína, ácido lisérgico, efedrina, fenilpropanolamina), suspensão de clonidina, insônia familiar fatal, entre outros (4,7,9).

O rastreamento bioquímico de feocromocitoma deve ser feito para qualquer paciente que tenha manifestações sugestivas de feocromocitoma, mesmo que remotamente (4). Pacientes hipertensos jovens; hipertensos refratários ao tratamento; hipertensos que apresentam algum dos sinais/sintomas citados: paroxismos, convulsões, choque inexplicável, neuromas mucosos, história familiar de feocromocitoma ou carcinoma medular de tireóide, história familiar de síndrome de *Von Hippel-Lindau* (VHL), perda de peso, hipotensão ortostática, neurofibromatose e hiperglicemia; marcante labilidade da pressão arterial; choques ou graves respostas pressóricas com: indução anestésica, cirurgia, procedimentos invasivos, trabalho de parto, drogas anti-hipertensivas, drogas alfa-bloqueadores, antidepressivos tricíclicos, fenotiazídicos, histamina, glucagon, tiramina, TRH, ACTH, quimioterápicos e crises de hipertensão arterial ou paroxismos adrenérgicos desencadeados por coito, micção, exercícios, mudança de posição (4,5,9).

SÍNDROMES GENÉTICAS

O feocromocitoma freqüentemente é um tumor esporádico, não familiar. Entretanto em 10% a 15% dos casos, ele apresenta-se como uma patologia genética com herança autossômica dominante de alta penetrância, ocorrendo isoladamente ou associado a outras patologias, conforme observado na tabela 2 (4,11).

Em geral, feocromocitomas determinados geneticamente acometem pacientes mais jovens do que nas formas esporádicas (11,12). Dentre os genes considerados como participantes na iniciação e progressão dos feocromocitomas, incluem oncogenes, genes supressores tumorais, genes do complexo mitocondrial II e SDHD (12).

As síndromes genéticas mais comuns associadas ao feocromocitoma são: neoplasia endócrina múltipla tipo 2, *Von Hippel Lindau* tipo II, neurofibromatose tipo I e síndrome de paraganglioma familiar (12).

O termo neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN 2) foi sugerido em 1968, por Steiner e cols, sendo caracterizado pela presença de carcinoma medular de tireóide-CMT (95%), feocromocitoma (30-50%) e hiperparatireoidismo (10-20%) (13). É constituída de uma síndrome com traço autossômico dominante e subdivide-se em três grupos:

1.MEN 2A, que engloba o carcinoma medular da tire-

óide, feocromocitoma e o adenoma ou hiperplasia da paratireóide;

2.MEN 2B, definido pela presença do carcinoma medular da tireóide, feocromocitoma, *habitus* marfanóide e múltiplos neuromas da mucosa;

3.carcinoma medular de tireóide familiar (12).

O feocromocitoma (FEO) associado à MEN 2 representa cerca de 10% do total de FEOs, é benigno em 90% dos casos, localiza-se majoritariamente nas adrenais, sendo bilateral em 50 - 80% dos pacientes (14).

Em 1993, foi identificado o proto-oncogene RET como gene responsável pela MEN 2 e apesar de não ter sido o primeiro gene a ser identificado em associação com uma das formas de feocromocitoma hereditário, ele pode ser considerado um dos mais extensamente estudados no aspecto genético (4). O proto-oncogene RET, localizado no cromossoma 10q11.2, apresenta 21 éxons e codifica um receptor tirosino-quinase expresso nas células derivadas da crista neural, incluindo tumores neuroendócrinos originados dessas células (12,13).

Mutações no proto-oncogene RET em humanos afetam essencialmente quatro tipos de tecidos, todos derivados das células da crista neural: células C tireoidianas, células das paratireóides, células cromafins da medula adrenal e plexo autonômico entérico (13).

A doença de *Von Hippel Lindau* é um tumor com traço autossômico dominante com prevalência de 1/36.000 pessoas (15). As principais manifestações são: hemangioblastomas de sistema nervoso central (SNC) e retina, carcinoma renal, cistos renais, tumores císticos e sólidos de pâncreas, cistoadenoma de epidídimo, tumores de saco endolinfático e feocromocitoma (11,15).

Estima-se que o feocromocitoma ocorra em cerca de 10% a 34% dos casos (50% são bilaterais), sendo a manifestação de apresentação da doença em apenas 5% (12). A doença de *Von Hippel Lindau* pode apresentar-se de duas maneiras: tipo I e tipo II. A forma do tipo I não apresenta feocromocitoma, ao contrário do tipo II que apresenta tal patologia (4,12).

A forma tipo I da doença de *Von Hippel Lindau* caracteriza-se pela predisposição ao desenvolvimento de angiomas retinianos, hemangioblastomas do sistema nervoso central e carcinoma renal de células claras (11). A tipo II é constituída tanto pelos achados presentes na neoplasia tipo I como pela presença de feocromocitoma (4).

A doença de *Von Hippel Lindau* do tipo II pode ser dividida em três subtipos: subtipo IIA, representando famílias com alto risco de desenvolvimento de carcinoma renal; subtipo IIB, baixo risco de carcinoma renal; e, recentemente, subtipo IIC, apresentando o feocromocitoma como única manifestação clínica da doença (4). A idade de início é de 27 ± 19 anos, sendo mais precoce que nos casos de tumores esporádicos e os pacientes, com relativa freqüência, são assintomáticos e possuem catecolaminas normais (15). Esta síndrome está associada a mutações germinativas no gene VHL, que é um gene supressor de tumor localizado no cromossoma 3p25, sendo que a maioria dos pacientes com feocromocitoma associado com a doença de *Von Hippel Lindau* apresenta mutações *missense* (11,12,15).

A neurofibromatose tipo I (NF1), conhecida como doença de *Von Recklinghausen*, consiste em uma desordem autossômica dominante cuja freqüência é de 1 em cada 4.000 nascimentos (16). NF1 caracteriza-se pela presença de múltiplas máculas café com leite, neurofibromas, hemartomas de íris ou nódulos de *Lisch*, gliomas ópticos e sardas axilares. Feocromocitomas são descritos em cerca de 1% a 5% dos pacientes afetados (11,12,16).

Ao contrário de outras síndromes hereditárias, a idade média para o aparecimento do feocromocitoma na NF1 é mais tardia (11,12,16). Em um ensaio clínico por *Walther* e

cols composto por 148 indivíduos com neurofibromatose tipo 1 e feocromocitoma, aproximadamente 84% dos pacientes manifestaram tumor unilateral, 10% bilateral, 6% extra-adrenal feocromocitoma (17). A idade média dos pacientes diagnosticados com feocromocitoma foi de 42 anos (16).

O NF1 foi o primeiro gene responsável por uma desordem genética associada ao feocromocitoma a ser identificado (18). O gene é supressor tumoral localizado no cromossomo 17q11.2, sendo que os pacientes com feocromocitoma apresentam-se com a perda do alelo *wild type* (4). Como a neurofibromatose é uma doença polimórfica, com extensa variação clínica dentro de um mesmo grupo familiar, não está claramente estabelecido se a presença de feocromocitoma em um indivíduo afetado determina um aumento no risco de recorrência familiar do tumor em portadores de mutação no NF1 (11,12).

Recentemente, mutações do gene da sub-unidade D da succinato desidrogenase (SDHD) foram identificadas em pacientes com paragangliomas cervicais familiares (tumores

do glomus), uma doença neuroendócrina relacionada ao feocromocitoma (17,18). Posteriormente, verificou-se que esses pacientes podem ser portadores de feocromocitoma, e que pacientes com mutações na sub-unidade B dessa enzima também podem ter paragangliomas e/ou feocromocitoma (4,11). Estudos recentes demonstram que mutações de SDHD estejam predominantemente associadas a casos específicos de feocromocitoma extra-adrenal e/ou associados a paragangliomas de cabeça e pescoço e possam representar apenas uma fração dos casos de feocromocitoma familiar (11,12).

Além das síndromes previamente mencionadas que apresentam em comum a presença de feocromocitoma, há evidências favorecendo formas familiares adicionais deste tumor (15,18). Existem achados na literatura associando feocromocitoma com insulinoma e esclerose tuberosa, porém devido ao pequeno número de casos e inexistência de estudos mais abrangentes, pouco se sabe a respeito dos aspectos específicos dessas associações (11).

Tabela 2: Síndromes hereditárias associadas ao feocromocitoma – adaptado ref 4

| Síndrome | Mutação | % Risco de feocromocitoma |
|----------------------------------|-------------|---------------------------|
| MEN 2A | RET | 50 |
| MEN 2B | RET | 50 |
| VHL | VHL | 10 a 30 |
| Síndrome paraganglionar familiar | SDHD / SDHB | 20 |
| Neurofibromatose tipol | NF1 | 1 a 5 |

TRATAMENTO

Tratamento clínico

Diante do risco de evoluir para um quadro de hipotensão importante ou choque hipovolêmico com a retirada cirúrgica do tumor, o tratamento clínico pré-operatório dos pacientes com feocromocitoma visa tratar a hipertensão arterial, evitar a ocorrência de paroxismos e corrigir uma possível hipovolemia, uma vez que haverá o conseqüente desaparecimento da vasoconstrição (4,9).

Alguns autores preconizam a administração profilática de líquido parenteral, como uma maneira mais fisiológica de corrigir a volemia no pré-operatório, sugerindo induzir uma vasodilatação por um período de pelo menos quinze dias antes do tratamento cirúrgico (9). Ao contrário desta opinião, outros autores defendem que a administração indiscriminada e rotineira de volume pode resultar em uma sobrecarga hídrica, trazendo conseqüências potencialmente letais para a saúde do paciente (7,11).

A permanência de um quadro com hipotensão postural e de um hematócrito elevado a despeito do tratamento clínico reflete a necessidade de administração de volume (9). Visando auxiliar na correção da volemia, todos os pacientes em pré-operatório devem receber uma dieta rica em sal (4,7,11).

Para o controle da pressão arterial, preconiza-se a utilização de agentes alfa-bloqueadores (3,4). Em relação às drogas utilizadas, a literatura sugere há algum tempo a fenoxibenzamina, um bloqueador α -adrenérgico não específico (α_1 e α_2), não competitivo e com ação prolongada (4,9). As vantagens teóricas do fenoxibenzamina relacionam-se à sua habilidade de permitir a repleção do volume vascular e de bloquear alfa-receptores que, de maneira não competitiva, dificulta a liberação de catecolaminas para superar o efeito bloqueador (7,11).

No entanto, a fenoxibenzamina apresenta como efeitos colaterais hipotensão ortostática e taquicardia reflexa, podendo prolongar e contribuir com o quadro de hipotensão que segue à remoção do tumor (2,4,7).

Finalmente, o esforço empregado no bloqueio de alfa-receptores, a eliminação total dos distúrbios cardiovasculares dificilmente é conseguida, devendo dessa forma antecipar as elevações significativas da pressão arterial durante a manipulação do tumor (7,9).

No entanto, mais recentemente, tem-se optado pelo uso do prazosin ou do doxazosin, bloqueadores α -1 específicos, competitivos e com tempo de ação mais rápido (4). Além de sua maior disponibilidade e menor custo, o prazosin mostra-se melhor tolerável em relação aos efeitos colaterais, apresentando menos taquicardia reflexa, ajuste mais rápido da dose e menor freqüência de hipotensão no pós-operatório imediato (4,11).

Diante do exposto, relata-se um controle eficaz da pressão arterial e das manifestações clínicas associadas ao feocromocitoma (2,3). Sua segurança farmacológica foi questionada, uma vez que precipitou crises hipertensivas em alguns pacientes (2,4,7,9).

Visando reduzir o problema da hipotensão arterial decorrente do efeito residual da droga com a retirada do tumor, a suspensão do prazosin deve ser feita 8 horas antes do procedimento cirúrgico e a fenoxibenzamina em 48 horas (6,11).

Medicamentos como bloqueadores de canais de cálcio e inibidores da enzima de conversão apresentam-se eficazes nesse controle, podendo ser utilizadas concomitantemente ou em substituição aos bloqueadores α -adrenérgicos (4,9). Bloqueadores dos canais de cálcio podem ser administrados em pacientes com paroxismos adrenérgicos e pressão arterial normal nos períodos intercrise, uma vez que não produzem hipotensão grave e postural, podendo ser utilizados com segurança nos pacientes normotensos como eventuais episódios de paroxismos hipertensivos (4). Tais bloqueadores consistem em agentes úteis no controle das complicações cardiovasculares, uma vez que podem impedir o vasoespasm coronariano induzido pelas catecolaminas e a miocardite (4,11). Além disso, eles não apresentam nenhuma das complicações associadas ao uso crônico da fenoxibenzamina, podendo prevenir respostas

hipertensivas (4,9,11). É provável a ação dos bloqueadores dos canais de cálcio em reduzir pressão arterial por inibir o aumento de mediadores da norepinefrina do cálcio intracelular na musculatura lisa vascular, não diminuindo a síntese das catecolaminas nos tumores (2,3,7).

Na terapêutica inicial da hipertensão em pacientes apresentando feocromocitoma, está contra-indicada a utilização de beta-bloqueadores pelo fato de que o bloqueio do receptor beta magnifica a resposta α -adrenérgica (4,9). Tal condição reflete na complicação do quadro hipertensivo e sintomatológico dependentes do estímulo α -adrenérgico (4).

O uso de β -bloqueadores está indicado em situações de persistência ou do aparecimento de taquicardia ou arritmias cardíacas, devendo essas drogas ser associadas aos bloqueadores α -adrenérgicos (4,9). Nestas situações deve-se associar ao alfa-bloqueador, uma droga do tipo propranolol. Metirosina (Demser®) pode ser também utilizada no preparo pré-operatório e no tratamento clínico do feocromocitoma, considerada inibidora da síntese das catecolaminas que atua inibindo a enzima tirosina-hidroxilase (3,7,9).

O hidrocloreto de esmolol administrado via endovenosa, antagonista seletivo do receptor beta-1, é usado quando se deseja ação de um beta-bloqueador de ação rápida e curta duração, ou em pacientes criticamente doentes em que os efeitos adversos da bradicardia, falência cardíaca, ou hipotensão podem necessitar da retirada rápida da droga (4,9,11).

A persistência de hipotensão pode ser devido ao quadro hemorrágico, à dilatação venosa persistente, reposição inadequada de volume ou aos efeitos residuais de bloqueadores alfa-adrenérgicos pré-operatórios com fenobenzamina (4). Os líquidos devem ser administrados primeiramente, mantendo-se em mente que estes pacientes requerem quantidades grandes de volume após a ressecção do tumor (9). Os agentes vasopressores não são geralmente eficazes na presença de hipovolemia persistente, além de ser geralmente difícil a retirada dos vasopressores uma vez iniciados (9,11).

A crise do feocromocitoma pode ser associada aos sinais e sintomas sugestivos de infarto agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva (10). Diante de situação semelhante, nitroprussiato de sódio deve ser administrado, com o propósito de reduzir de maneira gradual e controlada a pressão de sangue (9,10). A droga tem um efeito hemodinâmico favorável por causa de sua habilidade em diminuir tanto a pré-carga quanto a pós-carga (9).

Bloqueador beta-adrenérgico é adicionado de acordo com a necessidade, com o intuito de controlar a taquicardia ou taquiarritmias (4). Para o tratamento da taquicardia supraventricular, a lidocaína pode ser utilizada em caso de contra-indicação absoluta de beta-bloqueador (3,4). De maneira alternativa, o hidrocloreto de amiodarona pode ser útil nestes casos (4,9).

Tratamento cirúrgico

O tratamento definitivo de pacientes portadores de feocromocitoma consiste na ressecção cirúrgica de todos os focos de tecido tumoral (19).

O bom prognóstico cirúrgico depende do uso adequado de drogas hipotensoras e do controle hemodinâmico rigoroso do paciente, tanto no pré como no intra-operatório (19,20). Em um período mínimo de 15 dias, previamente ao tratamento cirúrgico, o paciente é submetido a um tratamento com drogas alfa-bloqueadoras e/ou bloqueadoras dos canais de cálcio, além de uma dieta com ingestão livre de sal para favorecer a reposição volêmica (3). Considera-se imprescindível o trabalho de uma equipe multidisciplinar e altamente preparada acompanhando todas as etapas do tratamento do paciente com feocromocitoma (21).

Durante o ato operatório, os dados vitais do paciente, como a pressão arterial média, a pressão venosa central, o ritmo e a frequência cardíaca, devem ser continuamente monitorizados (20,21).

Diante da ocorrência de reações hipertensivas no manuseio cirúrgico do tumor, a infusão endovenosa de drogas de ação imediata deve ser instituída precocemente, como o alfa-bloqueador adrenérgico fentolamina (Regitina®) ou o vasodilatador de ação direta, nitroprussiato de sódio (21). A utilização endovenosa de beta-bloqueadores, como o propranolol, faz-se necessária na presença de taquicardia e arritmias (20).

A instituição de medidas de reposição volêmica, em especial com a retirada do tumor, deve ser considerada diante de hipovolemia, avaliada pelas alterações dos níveis de pressão arterial média e de pressão venosa central (20). A utilização de drogas vasoativas no pós-operatório para o tratamento de hipotensão é raramente considerada, uma vez que grande parte dos pacientes responde bem à reposição volêmica (20). Um eventual quadro de hipoglicemia nas primeiras 24 a 48 horas do pós-operatório pode ocorrer, provavelmente devido a uma liberação maior de insulina, que antes da cirurgia estava bloqueada pelo efeito das catecolaminas sobre o pâncreas (21). Visando a prevenção da hipoglicemia, recomenda-se o controle glicêmico capilar nas primeiras 48 horas do pós-operatório (20).

Em relação ao tratamento cirúrgico diferencial para os feocromocitomas não esporádicos que fazem parte das síndromes genéticas, deve-se considerar o fato que a hiperplasia medular difusa precede o desenvolvimento do tumor e traduz na manifestação dos sintomas no paciente acometido, além de que os tumores com frequência são bilaterais, embora não necessariamente sincrônicos (19,22).

A conduta indicada em pacientes sintomáticos com tumores bilaterais é a realização da adrenalectomia bilateral (19,22). Em tumores unilaterais, notam-se algumas divergências nos procedimentos cirúrgicos descritos por diversos autores (23). Argumentos a favor da adrenalectomia bilateral residem no fato de a doença medular ser difusa e bilateral, sendo o desenvolvimento posterior de tumor contralateral muito provável (22,23). Diante da alta morbi-mortalidade do feocromocitoma, a ressecção cirúrgica deve ser realizada o mais precoce possível e, preferencialmente, de forma profilática (21,23). O desenvolvimento de uma insuficiência adrenal primária (IAP), decorrente da adrenalectomia bilateral, ainda consiste em uma condição de baixa morbi-mortalidade (23,24).

A preconização por uma conduta conservadora por outros autores, propondo adrenalectomia unilateral em casos de tumores unilaterais, considera que o risco do desenvolvimento de um tumor contralateral deve ser pesado contra o risco da IAP (19,24,25). Um estudo realizado no NIH (*National Institute of Health*) avaliou o resultado da adrenalectomia bilateral e unilateral em 58 pacientes portadores de MEN, nos quais foram realizadas 32 adrenalectomias bilaterais e 26 unilaterais (23). A morbi-mortalidade dos dois tipos de intervenções e a frequência do desenvolvimento do tumor contralateral nos pacientes que foram submetidos à cirurgia unilateral foram avaliadas, verificando-se que a mortalidade foi zero e a morbidade foi semelhante nos dois tipos de cirurgia, embora 52% dos pacientes com adrenalectomia unilateral desenvolveram tumor contralateral num período de seguimento de 11 anos, 48% não desenvolveram tumor num período de seguimento mais curto, de 5 anos (19,21,23). A apresentação de pelo menos um episódio de insuficiência adrenal aguda foi verificada em 23% dos pacientes com adrenalectomia bilateral, necessitando de hospitalização e administração endovenosa de hidrocortisona e solução salina (23,25). Um dos pacientes submetidos ao estudo foi a óbito devido à insuficiência adrenal não diagnosticada, desencadeada por *influenza* (23).

Nos pacientes com feocromocitoma, a adrenalectomia parcial pode preservar a função adrenocortical e evitar morbidade (20,23). Embora a adrenalectomia parcial possa preservar a função adrenocortical, estes pacientes continuam susceptíveis à recorrência tumoral (20). A recorrência do feocromocitoma desenvolve em 20% dos pacientes com doença de *Von Hippel*

Lindau em um período médio de 40 meses após a adrenalectomia parcial (18,20).

Pacientes portadores de MEN II apresentaram risco de 33% para recorrência de feocromocitoma em um período de 54 a 88 meses de seguimento (17,18,25). Nenhuma complicação ou metástase foi relatada secundária à recorrência de feocromocitoma nos pacientes com doença de *Von Hippel Lindau* ou MEN II submetidos à adrenalectomia parcial (18).

Mediante a apresentação desses dados, preconiza-se adrenalectomia unilateral no acometimento de apenas uma glândula, adotando uma conduta expectante em relação a um possível desenvolvimento de tumor contralateral, realizando periodicamente testes bioquímicos e radiológicos (19,20,23). Tal conduta baseia-se em três pontos principais:

1. Muitos pacientes não desenvolvem tumor contralateral durante tempo de seguimento prolongado;
2. Na ausência de doença macroscópica, não há complicação cardiovascular;
3. Presença de morbi-mortalidade devido IAP (20,23).

A ressecção tumoral pode ser realizada por via aberta ou fechada. Inicialmente o tratamento cirúrgico para retirada do tumor adrenal era limitado à via aberta, seja por trans-abdominal lombotomia, preferencialmente, ou toracofrenolaparotomia (20). O desenvolvimento de meios laparoscópicos para a ressecção tumoral do feocromocitoma proporcionou condutas menos invasivas e mais seguras para o tratamento desse tumor (19).

A adrenalectomia laparoscópica foi relatada primeiramente em 1992, sendo utilizada atualmente na maioria dos pacientes com anomalias de supra-renais (19,22). No entanto, alguns cuidados residem em usar este recurso nos pacientes com feocromocitoma, embora diversos autores defendem sua segurança (19,20). O procedimento laparoscópico está contraindicado em doença maligna com rompimento da cápsula, assim como na presença de linfadenopatia para-aórtica (19). O acesso cirúrgico tem sido obtido por vários meios, mas o consenso suporta o acesso transperitoneal na posição de decúbito lateral (20,21,23).

O seguimento pós-operatório dos pacientes com feocromocitoma esporádico e familiar inclui a avaliação dos níveis de metanefrina plasmática seis semanas após o tratamento cirúrgico e reavaliação seis meses posteriormente (20). Devido à alta taxa de recorrência do tumor no tipo familiar, recomenda-se o seguimento anual (18,20). Os estudos de imagem devem ser realizados de acordo com os resultados dos exames de seguimento pós-operatório (19,20).

CONCLUSÃO

O feocromocitoma é causa de hipertensão arterial potencialmente fatal; requer preparo e tratamento operatório, que resulta na maioria das vezes, em cura da afecção.

Técnicas novas mediante a análise de DNA complementar por *microarray* e microdissecção por *laser* refletem em um grande potencial para compreender as diferenças fenotípicas tumorais subjacentes à expressão do gene e, finalmente, às mutações responsáveis pela formação do tumor.

O respectivo conhecimento permitirá desenvolver um melhor entendimento sobre os mecanismos da gênese tumoral, as variações na taxa da progressão da doença, o potencial metastático, a tendência de recidivas, as alterações metabólicas e hemodinâmicas, variações na sensibilidade e especificidade de testes de diagnóstico, e o desenvolvimento de resposta tumoral à terapêutica instituída.

A rigorosa prova científica de eficácia clínica e fatores econômicos devem ser considerados, visando a concretização do progresso no diagnóstico e no tratamento do feocromocitoma. Embora o feocromocitoma seja um tumor raro, sua consideração em uma probabilidade baixa do teste preliminar em populações grandes faz considerações econômicas importantes. Avanços adicionais, tais como combinar medidas de

metanefrinas do plasma com procedimentos diagnósticos estabelecidos (como exemplo, o teste da supressão da clonidina) oferecem um potencial custo-efetivo na decisão diagnóstica.

Avanços científicos, como o conhecimento de mudanças moleculares específicas e mecanismos ligados à linhagem genética responsável pelo feocromocitoma, possibilitarão o desenvolvimento de novas maneiras de realizar um diagnóstico precoce e tratamento específico. De modo geral, os avanços na área de pesquisa do feocromocitoma e a prática clínica podem beneficiar-se de um trabalho em equipe multidisciplinar, envolvendo endocrinologistas, químicos clínicos, radiologistas, especialistas em medicina nuclear, cardiologistas, geneticistas, patologistas, peritos em análises básicas de genética molecular e cirurgiões.

Referências

1. Pacak K, Eisenhofer GA, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, Kimur N, Mannelli M, McNicol AM, Tischler AS. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. **Nat Clin Pract Endocrinol Metab.** 2007; 3: 92-102.
2. Faíçal S, Shiota D. Feocromocitoma: atualização diagnóstica e terapêutica. **Rev Ass Med Brasil.** 1997; 43(3): 237-244.
3. Malachias MVB. Feocromocitoma: diagnóstico e tratamento. **Rev Bras Hipertens.** 2002; 9: 160-164. (4)
4. Pereira MAA, Souza BF, Freire DS, Lucon AM. Feocromocitoma. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2004; 48: 751-755. (5)
5. Goldsien A. Medula Supra-Renal. In: Greenspan FS, Strewler GJ (eds). **Endocrinologia Básica & Clínica**, 5ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000; 291-298.
6. Vilar L, Machado A C. Feocromocitoma - Diagnóstico e Tratamento. In: Vilar L, Castellar E, Moura E, Leal E, et al, eds. **Endocrinologia Clínica**, 2ª Edição. Rio de Janeiro: **Medsa**, 2001; 347-362.
7. Landberg L, Young J B. Feocromocitoma. In: Kasper D L, Braunwald E, Fauci A S, Hauser S L, Longo D L, Jameson J L. **Harrison Medicina Interna 16ª Edição**. Rio de Janeiro: **McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda**, 2006; 2256-2259.
8. Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, FRIBERG P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. Which test is best? **JAMA.** 2002; 287(11): 1427-1434.
9. Bravo EL. Feocromocitoma: perspectivas atuais em patogênese, diagnóstico e manuseio. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2004; 48:746-750.
10. Darze E, Von Sohsten RL. Crise de Feocromocitoma simulando um infarto agudo do miocárdio em paciente com artérias coronárias normais. **Arq. Bras. Cardiol.** 2004; 82(2): 175-177.
11. Dahia PLM. Patogênese molecular do feocromocitoma. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2001; 45:507: 519.
12. Drage R LF, Krieger JE. A Genética das Síndromes Hipertensivas Endócrinas. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2004; 48(5):659-665
13. Maia AL, Gross JL, Puñales MK. Neoplasia endócrina múltipla tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2005; 49(5): 725-734.
14. Santos MACG, Nunes AB, Abelin N, Ezabella MCL, Toledo RA, Lourenço D, Hayashida CY, Fonseca IIM, Toledo SPA. Rastreamento gênico da neoplasia endócrina múltipla tipo 2: experiência da Unidade de Endocrinologia Genética da USP. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2006;50:7-16.
15. Gatti R, Pereira MA, Giannella Neto D. Síndrome de von Hippel-Lindau. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 1999; 43:377-388
16. Bryant J, Farmer J, Kessler J, Townsend RR, Nathanson KL. Pheochromocytoma: The Expanding Genetic Differential Diagnosis. **J. Natl. Cancer Inst.** 2003; 95:1196-1204.
17. Maia FFR, Junior HJ, Araujo LR. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: Diagnostic and Therapeutic Management. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2002; 46(5): 606-610.
18. Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenber C, Paillerests BB, Chabre O, Chamontin B, Delemer B, Giraud S, Murat A, Niccoli-Sire P, Richard S, Rohmer V, Sadoul JL. et al Genetic Testing in Pheochromocytoma or Functional Paraganglioma. **J Clin Oncol.** 2005; 23 (34): 8812-8818.
19. Darzi A, Mackay S. Recent advances in minimal access surgery. **Brit Med Journal.** 2002; 324:31-34.
20. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MW, Goldstein DS.

- Recent Advances in Genetics, Diagnosis, Localization, and Treatment of Pheochromocytoma. **Ann Intern Med.** 2001; 134: 315-329
21. Daub KF. Pheochromocytoma: challenges in diagnosis and nursing care. **Nurs Clin North Am.** 2007; 42:101-111.
22. Castilho LN, Medeiros PJ. O tratamento laparoscópico do feocromocitoma. **Rev Ciencias Med.** 2003; 12(1):63-73.
23. HerdY GVH, Olivaes MC, Lopes VGS, Pontes CAG, Ormond JBF, Fonseca EC. Feocromocitoma em Criança. **Arq Bras Cardiol.** 2005; 84: 267-269.
24. Kantorovich V, Pacak K. A new concept of unopposed beta-adrenergic overstimulation in a patient with pheochromocytoma. **Ann Intern Med.** 2005; 142:1026-1028.
25. Mendelssohn P, Vianna AL, Watanabe LM, Barrichello AW, Veiga JP, Meirelles S. Feocromocitoma: estudo de quatro casos. **Brasília Med.** 2000; 37:24-30.
26. Bravo LE, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and further prospects. **Endocrine Reviews.** 2003; 24(4):539-553.
27. Lenders JWM, Eisenhofer G, Manely M, Pacak K. Pheochromocytoma. **The Lancet.** 2005; Vol 366
28. Lacroix A, Clinical presentation and evaluation of adrenocortical tumors. **Up to Date,** 2008
29. Pacak K, Adams KT, Eisenhofer G. Pheochromocytoma, **Endo-text.org,** 2006
30. Alicia Algeciras-Schimmich, Carol M. Preissner, William F. Young, Jr., Ravinder J. Singh, and Stefan K. G. Grebe Plasma Chromogranin A or Urine Fractionated Metanephrines Follow-Up Testing Improves the Diagnostic Accuracy of Plasma Fractionated Metanephrines for Pheochromocytoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2008 93: 91-95

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:
Jeanne Debortoli Gama
Rua. Tenente João Gomes da Silva, n144, ap 102
CEP: 80810-100
Curitiba – Paraná

Revisão encomendada em 02-2008
Recebido em: 05-03-2008
Revisado em: 19-03-2008
Aceito em: 26-03-2008

CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

ALISQUIRENO: A NOVA ESPERANÇA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO

ALISKIREN: A NEW HOPE IN TREATMENT OF HYPERTENSION

PAOLA NÓBREGA SOUZA¹
MARIANA HELLU²

Descritores: Hipertensão; Renina; Angiotensina II; Alisquireno
Key words: Hypertension; Renin; Angiotensin II; Aliskiren

Resumo

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença crônica prevalente, sendo considerada um importante fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular em todo o mundo. O controle dos níveis pressóricos é crucial na redução de lesões em órgãos alvo. Atualmente os anti-hipertensivos disponíveis agem por diferentes mecanismos para reduzir a pressão arterial, o sistema renina-angiotensina tem sido o principal alvo para muitas drogas, incluindo a nova classe dos inibidores seletivos da renina.

O alisquireno reduz os níveis tensionais ao reduzir a atividade da renina, e consequentemente os valores da angiotensina I e II. A monoterapia com alisquireno na dose de 150 – 300mg em dose diária única é efetiva quando administrada em pacientes com hipertensão leve a moderada. Quando usado como terapia concomitante com diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina, promove um efeito adicional na redução da pressão arterial, em relação ao placebo ou à monoterapia. Esta nova droga deve ser considerada relevante para o tratamento da hipertensão leve a moderada, ou como terapia adjuvante quando outros anti-hipertensivos não atingirem o controle adequado da pressão arterial. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 825-827.**

Abstract

Systemic hypertension is a chronic disease too prevalent, has been considerate a important risk factor for cardiovascular morbidity and mortality worldwide. Blood pressure control is critical in reducing the end-organ complications. Currently available antihypertensive agents work by different mechanisms to reduce blood pressure, the renin-angiotensin system has been major target site for many drugs, including the new class know as renin inhibitors, the aliskiren.

Aliskiren lowers blood pressure by decreasing renin activity, and angiotensin I and II levels. Monotherapy with aliskiren 150-300mg once daily is effective when administered in patients with mild to moderate hypertension. When used adjunctively with a diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor or an angiotensin II receptor blocker, it provides additional blood pressure reduction in comparison with placebo ou monotherapy. This new drug should be considerate for mild-to-moderate hypertension, or as adjunctive therapy when the others antihypertensive do not achieve blood pressure control. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 825-827.**

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a mais frequente das doenças cardiovasculares, sendo também considerada fator de risco para complicações cardíacas, coronarianas, ce-

rebrovasculares e renais (1). Na verdade, a HAS existe num contexto sindrômico, com alterações hemodinâmicas, tróficas e metabólicas, que acarreta graves lesões em tecidos alvos.

Conforme estudos feitos nos EUA a prevalência da HAS aumenta progressivamente com o envelhecimento da população, prevendo-se atingir mais que 50 milhões de americanos nos próximos anos. As principais causas de mortalidade nos Estados Unidos estão associadas à HAS, 69% da população que apresentou o primeiro infarto miocárdio e 77% que apresentou o primeiro acidente vascular encefálico (AVE) apresentavam níveis tensionais maiores que 140/90mmHg (2).

A estimativa de prevalência de HA na população adulta do Brasil é 35%, cerca de 17 milhões de brasileiros, variando conforme o estudo e a localidade pesquisada. Provavelmente 50% destes (aproximadamente 15 milhões) desconheciam ser hipertensos (1,3).

No Brasil, em 2003, as mortes por doença cardiovascular foram 27,4 % de todos os óbitos, sendo que a HAS esteve envolvida em 40% das mortes por doença cerebrovascular e em 25% das mortes por doença coronariana (1,3).

Apesar do reconhecimento da hipertensão como uma entidade de prevalência elevada, seu tratamento continua inadequado. Nos Estados Unidos estudos mostram que apenas 27% dos hipertensos mantêm um controle satisfatório da PA (menor que 140/90 mmHg). Apesar de devidamente diagnosticados, apenas 50% dos pacientes utilizam medicação de forma regular. Isto se deve principalmente ao caráter assintomático da hipertensão durante seus 15 a 20 primeiros anos de evolução (2). No Brasil os dados são piores, com 50,8% de índice de conhecimento da doença em portadores, 40,5% de tratamentos regulares e apenas 10,4 % de controle satisfatório (4,5).

O tratamento anti-hipertensivo está associado à redução de 35-40% de AVE, 20-25% de infarto do miocárdio e mais de 50% de insuficiência cardíaca (1).

Modificações no estilo de vida são de fundamental importância no processo terapêutico da hipertensão. O tratamento farmacológico se impõe quando as medidas não farmacológicas são insuficientes para o controle da pressão arterial e nos pacientes com alto risco cardiovascular. São drogas de primeira linha para o tratamento da HAS: os diuréticos tiazídicos, os bloqueadores dos canais de cálcio, os beta-bloqueadores, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA)-(6).

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

O sistema renina-angiotensina (SRA) é o mais importante sistema endócrino envolvido no controle fisiológico da pressão arterial, função renal e manutenção do volume plasmático. O SRA é composto pelo angiotensinogênio, uma glicoproteína secretada principalmente pelo fígado, que é

¹Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Cajuru - PUC-PR

²Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: paola_noso@yahoo.com.br

clivado pela renina, uma aspartil protease produzida pelo rim, liberando o decapeptídeo angiotensina I (AngI). A enzima conversora de angiotensina (ECA), uma metaloprotease produzida pelas células endoteliais principalmente do pulmão, age sobre a AngI, excluindo dois aminoácidos da porção carboxi terminal, e libera o octapeptídeo angiotensina II (AngII)-(7). Várias teorias, no entanto, defendem a existência de vias independentes da ECA que transformariam a AngI em AngII, sendo esta via alternativa indentificada no miocárdio humano (8).

No rim, as células justaglomerulares convertem a pró-renina (um precursor inativo) em renina que é liberada na corrente sanguínea, em resposta a diversos estímulos sistêmicos que incluem a depleção do volume extracelular e diminuição da pressão arterial sistêmica (9). Já, os mecanismos intrarenais que estimulam a liberação de renina incluem redução na pressão de perfusão arterial renal, redução da carga de sódio na mácula densa, aumento da atividade do nervo simpático renal, além de vários hormônios como AngII, vasopressina e prostaglandinas (7,9). Sendo assim, a síntese e a liberação de renina constituem a chave inicial de regulação da cascata enzimática que irá induzir a produção de AngII (7).

A AngII ativa os receptores AT1 nos vasos sanguíneos levando a vasoconstricção generalizada. No rim, após ativação dos receptores, reduz o fluxo sanguíneo e estimula a secreção de aldosterona (pela zona glomerular adrenal), aumentando a reabsorção tubular de sódio. Sua ação resulta no aumento do débito cardíaco, da resistência vascular periférica e da pressão arterial. Outra função importante da AngII é regular a atividade do SRA por meio *feedback* negativo, impedindo sua superativação em condições normais (10).

Na HAS existem evidências que a AngII esteja envolvida diretamente no desenvolvimento de lesões à órgãos-alvo por vias oxidativas, proliferativas, inflamatórias e fibróticas (7,9,10).

Devido sua importância na modulação da pressão arterial, o SRA tornou-se local de ação de alguns anti-hipertensivos, incluindo os IECA e BRA. Estas duas classes previnem lesões de órgãos-alvo, e são preferidas inicialmente em pacientes com doença renal, diabetes, insuficiência cardíaca e doença arterio-coronariana (1).

O inibidor direto da renina (IDR) surge como um novo anti-hipertensivo, com o objetivo de limitar a etapa inicial do SRA, ao inibir a atividade enzimática da renina, reduz tanto a AngI quanto a AngII (11).

ALISQUIRENO

O alisquireno é o primeiro agente conhecido de uma nova classe de não-peptídeos com baixo peso molecular, que atua na inibição da atividade da renina, por ligação em locais proteolíticos ativos da renina, obtido através da combinação de técnicas moleculares modernas. Exige biodisponibilidade oral e uma meia-vida de ação aumentada, com a conveniência de somente uma administração oral diária. Diminui a pressão sanguínea por inibir a renina plasmática e conseqüentemente os níveis circulantes de AngI e AngII (2,4).

Farmacocinética

O pico da concentração plasmática é de 1-6 horas após administração oral. A administração com alimentos, exceto os gordurosos, não altera o efeito sobre a atividade da renina plasmática. Tem uma meia-vida de ação de aproximadamente 24 horas, sendo metabolizado pela enzima citocromo P450 3A4. A eliminação maior ocorre pelas fezes (90%), menos de 2% é eliminada na forma de metabólitos oxidáveis e menos que 1% é eliminada na urina (12). A farmacocinética da droga não se altera por insuficiência renal ou hepática. Pacientes diabéticos tem uma alta exposição à droga devido um *clearance* mais lento da droga e uma meia-vida de eliminação mais longa, cerca de 40 horas (11,13).

Pode ser detectada nos rins 3 semanas após descontinuação da terapia. Sua ação não é afetada por raça ou sexo (12).

Indicações, dosagem e administração

O alisquireno é uma droga aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) como monoterapia ou como terapia combinada para tratamento da HAS.

Recomenda-se iniciar com a dose de 150mg/dia, dose única diária, a qual deve ser aumentada para 300mg/dia se necessário, para o controle da pressão arterial. A administração concomitante com comida de alto teor lipídico diminui a absorção da droga e por isso deve ser evitada (14). O efeito anti-hipertensivo nos pacientes inicia-se após duas semanas de terapia. Não é necessário ajuste para idade, insuficiência renal e hepática (8).

Contra-indicações

O alisquireno é contra-indicado na gravidez (semelhante aos I-ECA e dos BRA). Os principais efeitos colaterais são: angioedema, hipercalemia (quando usado em combinação com I-ECA ou BRA)-(5,13). Hipotensão pode ocorrer quando se associa outros agentes hipertensivos. Deve se ter precaução em pacientes com disfunção renal (creatinina sérica maior ou igual 1,7mg/dl em mulheres, e maior ou igual 2mg/dl em homens e/ou taxa de filtração glomerular menor que 30 mL/min), história de diálise, síndrome nefrótica ou hipertensão renovascular (8).

Reações adversas

Alguns dos efeitos adversos relatados nos estudos foram: diarreia (2,3%-1,2% placebo), dor abdominal, dispepsia, refluxo gastro-esofágico, tosse (1,1%-0,6% placebo), piora da função renal (7%-6% placebo) e anemia (8). *Rash*, hipercalemia, elevação do ácido úrico e cálculos renais também foram relatados, mas em uma pequena porcentagem dos pacientes. Foi descrito apenas um caso de rabdomiólise e outro de miosite. Não há sinais de hipertensão rebote após suspensão abrupta do alisquireno (14).

Interações medicamentosas

O nível plasmático da droga aumenta significativamente com a co-administração de outras drogas metabolizadas pelo citocromo P450 3A4 devido a inibição competitiva, como ocorre com o uso concomitante de atorvastatina e cetoconazol (15). O alisquireno diminui a ação da furosemida assim como sua concentração plasmática máxima, porém hipotensão pode ocorrer quando usado em combinação com outros agentes hipertensivos (16).

Estudos Clínicos

A eficácia e a segurança do alisquireno têm sido demonstradas em estudos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo em pacientes com hipertensão arterial moderada. *Stanton et al* em um estudo randomizado, duplo-cego, comparou o uso do alisquireno 35, 75, 150 e 300mg com losartan 100 mg e demonstrou que o alisquireno diminui a pressão arterial, sendo dose-dependente e que as doses de 75-300mg proporciona ao paciente uma eficácia semelhante para diminuir a pressão arterial quando comparado ao losartan 100mg (2,4). Outro estudo importante foi o realizado por *Gradman et al*, que comparou alisquireno 150, 300 e 600mg com irbesartan 150mg e placebo. Este último concluiu que o alisquireno diminui a pressão arterial, com efeito dose-dependente, evidenciado com dosagem acima de 300mg e que nas doses de 300 ou 600mg mostrou uma maior eficácia na diminuição da pressão arterial quando comparada com irbesartan 150mg (17,18).

O alisquireno mostrou ser eficaz em diminuir a pressão arterial quando usado em monoterapia (dose 150-300mg/dia) tanto quanto usado em combinação com outros agentes anti-hipertensivos (4,5), como o valsartan (160-320mg) e a hidroclorotiazida (6,25-50mg) –alcançando o objetivo de uma pressão arterial menor que 140/90mmHg (19).

CONCLUSÃO

A HAS é um problema grave de saúde pública no Brasil e no mundo, representa um fator de risco independente, linear e contínuo para doença cardiovascular, apresentando custos médicos e socioeconômicos elevados, decorrentes principalmente de suas complicações.

Apesar dos muitos anti-hipertensivos disponíveis no mercado farmacêutico, a pressão arterial é de difícil controle em vários pacientes com terapia otimizada, o que resulta num constante esforço para desenvolvimento de novas terapias.

O alisquireno surge como a primeira droga oral da nova classe dos inibidores diretos da renina aprovada para o tratamento da HAS. Sua eficácia e segurança, na monoterapia ou na terapia adjuvante, foram estabelecidas em vários estudos randomizados e controlados.

Dados sobre o benefício da morbidade e mortalidade do uso a longo prazo do alisquireno precisam ainda ser definidos. No momento o alisquireno deve ser considerado como alternativa para o tratamento da hipertensão leve a moderada ou como terapia adjuvante quando não se atinge os níveis pressóricos desejados com outros anti-hipertensivos.

Referências

- IV Diretriz para uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial / II Diretriz para uso da monitorização residencial da pressão arterial. **Arq Bras Cardiol** 2005; 85(supl.II): 5-18
- Lam S., Choy M. Aliskiren – An Oral Renin Inhibitor for the Treatment of Hypertension. **Cardiology in Review** 2007; 15(6): 316-323
- Mansur AP, Favarato D, Sousa MFM. Tendência do risco de morte por doenças circulatórias no Brasil de 1979 a 1996. **Arq Bras Cardiol**, 2001; 76(6): 497-503
- Sepehrdad R., Frishman WH., Stier CT., Sica DA. Direct inhibition of renin as a cardiovascular pharmacotherapy: focus on aliskiren. **Cardiology in Review** 2007; 15(5): 242-253
- Azizi M. Renin Inhibition. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension** 2006; 15: 505-510
- Saez AO., Philipp T., Nurnberger J. The rennin inhibitor aliskiren as novel treatment for cardiovascular disease. **Recent Patents Cardiovasc Drug Discov** 2006; 1(3): 233-240
- Reudelhuber TL. Molecular Biology of Renin. In Schlöndorff D, Bonventre JV eds. **Molecular Nephrology**. 1a ed., New York, New York, Dekker, 1995, 71-89
- Schmieder RE. Renin inhibitor: optimal strategy for renal protection. **Curr Hypertens Rep** 2007; 9(5): 415-421
- Neves FAR, Duncan KG, Baxter JD. Cathepsin B is a prorenin processing enzyme. **Hypertension**. 1996; 27(Part 2): 514-517
- Matsusaka T, Ichikawa I. Biological functions of angiotensin and its receptors. **Ann Rev Physiol**. 1997; 59: 395-412
- Nussberger J., Gradman AH., Schmieder RE., Lins RL., Chiang Y., Prescott MF. Plasma rennin and the antihypertensive effect of the orally active renin inhibitor aliskiren in clinical hypertension. **Int J Clin Pract** 2007; 61(9): 1461-1468
- Waldmeier F., Glaenzel U., Wirz B., Oberer L., Schmid D., Seiberling M., Valencia J., Rivieri GJ., End P., Vaidyanathan S. Absorption, distribution, metabolism, and elimination of the direct renin inhibitor aliskiren in healthy volunteers. **Drug Metab Dispos** 2007; 35(8): 1418-1428
- Weir M. Renin Inhibitors: novel agents for renoprotection or a better angiotensin receptor blocker for blood pressure lowering? **Current Opinion in Nephrology and Hypertension** 2007; 16: 416-421
- Vardecchia P., Calvo C., Mockel V., Keeling L., Satlin A. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. **Blood Pressure** 2007; 16(6) 381-391
- Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. **J Manag Care Pharm** 2007; 13(8 suppl B): 9-20
- O'Brien E., Barton J., Nussberger J., Mucalhy D., Jensen C., Dicker P., Stanton A. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. **Hypertension** 2007; 9(4): 297-299
- Danser AH. Novel drugs targeting hypertension: renin inhibitors. **J Cardiovasc Pharmacol** 2007; 50(2): 105-111
- Ram CV. Direct renin inhibitors: a new approach to antihypertensive drug treatment. **J Clin Hypertens** 2007; 9(8): 625-621
- Oparil S., Yarows AS., Patel S., Zhang J., Statlin A. Dual Inhibition of the renin system by aliskiren and valsartan. **Lancet** 2007; 370(9593): 1126-1127

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:
Paola Nóbrega Souza.
Rua Voluntários da Pátria, 215.
CEP 80020-000 Curitiba-PR.

Recebido em: 28-02-2008
Revisado em: 03-03-2008 e 06-03-2008
Aceito em: 12-03-2008

RELATO DE CASO

EFEITOS COLATERAIS DOS ANTI-TIREOIDIANOS - RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

SIDE EFFECTS OF ANTITHYROID DRUGS - CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

PATRICIA Z. L. TEIXEIRA DE FREITAS¹
ANA PAULA TORRES LIBERATI²

Descritores: Anticorpos Antifosfolipídeos; Síndrome Antifosfolipídica; Artrite Reumatóide; Tireoidite Auto-imune
Keywords: Antibodies, Antiphospholipid; Antiphospholipid, Syndrome; Rheumatoid, Arthritis; Thyroiditis, Autoimmune

Resumo

No presente artigo, os autores descrevem o caso de uma paciente com Doença de Graves que apresentou efeito colateral às duas drogas anti-tireoidianas disponíveis. Alergia cutânea ao metimazol e hepatotoxicidade com propiltiouracil. Serão discutidos os efeitos colaterais dos anti-tireoidianos. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 828-830.**

Abstract

In this article, the authors describe a case report of a patient with Grave's disease that presented side effects of both antithyroid drugs available. Cutaneous reactions with methimazole and hepatotoxicity with propylthiouracil. The side effects of antithyroid drugs will be discussed. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 828-830.**

INTRODUÇÃO

Drogas anti-tireoidianas têm sido usadas há mais de um século no tratamento do hipertireoidismo, principalmente nos pacientes portadores da Doença de Graves. O propiltiouracil, metimazol e carbimazol, metabolizado em metimazol, são os mais utilizados. Estes agentes são indicados como terapêutica inicial nos adultos com hipertireoidismo leve a moderado, bócio pequeno, oftalmopatia em atividade, e é a terapia de escolha para crianças, adolescentes, gestantes e lactantes (1).

As drogas anti-tireoidianas (DAT) são derivadas das tiouréias ou tionamidas, e são transportadas ativamente para dentro da glândula tireóide, onde inibem a organificação do iodeto aos resíduos de tirosina na tireoglobulina e o acoplamento das iodotirosinas, dessa forma inibem a síntese do hormônio tireoideano nas células foliculares. O propiltiouracil ainda é capaz de reduzir a conversão periférica de 3,5,3',5'-tetraiodo-L-tironina (T4) em 3,5,3'-triiodotironina (T3), por inibir a 5' monodeiodinase. O metimazol tem algumas vantagens sobre o propiltiouracil, como maior meia-vida, maior concentração intra-tireoideana da droga e superioridade na inibição da organificação (1,2).

Outras formas de tratamento para a doença incluem iodo radioativo e cirurgia. A terapia com iodo produz intensa tireoidite secundária à radiação seguida por progressiva fibrose e atrofia glandular podendo causar hipotireoidismo. Além disso, há risco de dano genético e possível aumento do risco de câncer de estômago e mama (1). O tratamento cirúrgico tem indicações limitadas sendo considerado quase que um tratamento de exceção, podendo causar infecções, sangramentos e lesões de vasos cervicais, sendo indicado para pacientes com bócios volumosos, gestantes, crianças e pacientes com alergia a medicações anti-tireoidianas (1,3).

A decisão sobre o uso dessas drogas como primeira

escolha de tratamento deve ser avaliada frente os riscos e benefícios de terapêuticas definitivas como ablação com iodo radioativo e tireoidectomia, visto que os DAT não são isentos de efeitos colaterais, podendo ocorrer em até 7% dos pacientes usando essas drogas, incluindo desde simples prurido e artralgia, a eventos potencialmente fatais como hepatite tóxica e agranulocitose (1,2,3,4).

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 39 anos, com diagnóstico de Doença de Graves em 2003, iniciou tratamento com propiltiouracil 200mg 3 vezes ao dia e propranolol 40mg 2 vezes ao dia. Em 2005, após 2 anos do início do tratamento, o médico que a atendia na unidade de saúde trocou o anti-tireoideano por metimazol 30mg ao dia, mas, logo na primeira semana de uso, a droga foi suspensa pois evoluiu com alergia (eritema e prurido em todo o corpo). Então foi reiniciado propiltiouracil. Iniciou acompanhamento em nosso serviço em agosto de 2006, sendo prescrito propiltiouracil 600mg ao dia e propranolol 160mg ao dia. Foi programado o tratamento definitivo para a Doença de Graves, já que a doença ainda não havia entrado em remissão. Em janeiro de 2007 a paciente deu entrada no pronto socorro do Hospital Evangélico com quadro de insuficiência cardíaca de alto débito por uma fibrilação atrial de alta resposta. Aumentado a dose de propiltiouracil para 800mg/dia, propranolol para 240mg/dia e iniciado dexametasona 0,5mg 6/6 horas para tentar compensar o quadro clínico decorrente do hipertireoidismo. Realizadas ainda medidas para controle da frequência cardíaca e para compensar a insuficiência cardíaca. Nos dias seguintes a paciente evoluiu com compensação do quadro cardíaco, mas após o aumento da dose do propiltiouracil evoluiu com elevação das enzimas hepáticas (TGO: 92, TGP: 55), com função hepática preservada (TAP e albumina normais). Levantado a hipótese de hepatite medicamentosa pelo anti-tireoideano. Foi suspenso a medicação com diminuição progressiva das transaminases (TGO:20, TGP:22). Programado então tratamento definitivo para a Doença de Graves. Pela facilidade em nosso serviço e possibilidade de tratamento mais precoce, realizou-se tireoidectomia total. Não houve intercorrências no ato operatório. No pós-operatório houve reversão do quadro de fibrilação atrial, permanecendo o ritmo cardíaco em flutter atrial. Realizado anticoagulação com marcoumar. Na evolução a paciente reverteu o flutter atrial para ritmo sinusal espontaneamente. Atualmente a paciente está em acompanhamento clínico em nosso serviço, usando levotiroxina 100mcg/dia.

DISCUSSÃO

A doença de Graves é uma patologia auto-imune carac-

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

²Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: patriciafreitas@yahoo.com.br

terizada pela produção de auto-anticorpos que se ligam aos receptores do TSH (TRAb) promovendo o aumento da síntese e liberação de hormônios tireoidianos. O TRAb é específico para doença de Graves, indicando doença ativa. Ele pode se ligar aos receptores do TSH e agir de maneira estimuladora ou supressora (1). Como consequência do aumento dos hormônios tireoidianos tem-se o aumento da ação cardioestimuladora provocando aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial sistólica, e ainda consequências graves como insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, arritmias entre outras complicações (2).

As principais modalidades de tratamento incluem o uso de drogas antitireoidianas, ablação com iodo radioativo e tireoidectomia (3). As drogas antitireoidianas conhecidas e utilizadas são: propiltiouracil (PTU), metimazol (MMI) e carbimazol que é metabolizado em metimazol, sendo que só as duas primeiras estão disponíveis no Brasil (1).

As drogas antitireoidianas estão associadas a inúmeros efeitos colaterais leves e também complicações letais (4) (Quadro 1). O PTU e MMI podem causar prurido, *rash*, urticária, artralgia, artrite, febre, alteração de sensibilidade, náuseas e vômitos em 13% dos pacientes (2). Os efeitos colaterais do MMI são dose-dependentes, enquanto que os do PTU são menos relacionados à dose (5).

As reações cutâneas surgem em 5% dos pacientes com mesma frequência para ambas drogas, e se resolvem com o uso de anti-histamínicos não sendo necessária a interrupção da terapia, mas como alternativa pode-se trocar a classe de anti-tireoidiano, apesar de haver reação cruzada em 50% dos casos (5).

A agranulocitose é o efeito colateral mais temido dessas medicações sendo caracterizada pela contagem de menos de 500 granulócitos/cm³ e ocorre em 0,37% dos pacientes que estão em tratamento com PTU e 0,35% dos que utilizam o MMI (6). O risco de agranulocitose é maior quando usado metimazol em doses superiores da 30mg/dia, enquanto o risco deste efeito colateral pelo propiltiouracil não é dose dependente (2). É importante diferenciar a agranulocitose da granulocitopenia (1500 granulócitos/cm³) que pode ocasionalmente surgir nos pacientes portadores da doença de Graves. A maioria dos casos de agranulocitose ocorre dentro de 90 dias do início do tratamento, mas pode ocorrer após um ano de terapia, sendo o risco maior em pacientes mais velhos. Acredita-se que a agranulocitose surge como uma resposta auto-imune mediada por anticorpos anti-granulócitos. Não se recomenda a monitorização da contagem de granulócitos durante a terapia, pois não há custo benefício, mas os pacientes devem ser instruídos a parar a medicação e consultar seu médico imediatamente se surgirem febre ou dor de garganta, pois estes são os sintomas mais comuns da agranulocitose. Pode ainda ocorrer casos de sepse associado a agranulocitose, sendo manifestada por febre, calafrios e prostração de rápida evolução. A droga deve ser descontinuada imediatamente se houver menos que 1000 leucócitos/cm³. Em geral a agranulocitose reverte espontaneamente após a interrupção da DAT em alguns dias, mas as vezes é necessário o uso de fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF) - (5,6). Outra complicação rara é a anemia aplástica.

Vasculite também é uma das complicações do tratamento dessas medicações, sendo relacionada ao mais ao uso do propiltiouracil que do metimazol. Acredita-se que esta droga pode reagir com a mieloperoxidase (MPO) e formar substâncias que promovem inflamação auto-imune, estando o anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) presente nessa associação (5,7). O ANCA pode ser dividido em dois grupos, os anticorpos anti-mieloperoxidase (anti-MPO), produzindo padrão fluorescente perinuclear (ANCA-p), o os anticorpos anti-proteinase 3, produzindo padrão citoplasmático à imu-

nofluorescência (ANCA-c). A maioria das vasculites ANCA positivo associados ao PTU estão relacionadas ao ANCA-p, embora vasculites ANCA-c positivo também podem ser observadas (8). A prevalência de ANCA em pacientes que fazem uso de DAT é de 4-46%, mas, no entanto, apenas um quinto dos pacientes com ANCA positivos induzidos por PTU apresentam manifestações clínicas de vasculite (8). A vasculite ANCA positivo está associada à disfunção renal aguda, artrite, úlceras cutâneas, sintomas respiratórios alto e baixo (como sinusite e hemoptise) entre outros (5). Os sintomas geralmente cessam após término da medicação, mas em alguns casos graves pode ser necessário terapia com corticóide, ciclofosfamida e até hemodiálise. Não foi caracterizada associação de vasculite ANCA positivo com o uso de MMI ou carbimazol. O PTU também pode induzir o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), fechando os critérios clínicos de lúpus induzido por drogas (9).

Já foram relatados casos graves de pacientes que apresentaram auto-imunidade induzida por propiltiouracil; como vasculite ANCA-c positivo apresentado manifestações graves, manifestações cutâneas, hemorragia pulmonar com dano alveolar difuso e glomerulonefrite, sendo necessário tratamento com glicocorticóides e ciclofosfamida para melhorar o quadro e evitar desfecho indesejável (8). Ou ainda caso de vasculite com rash cutâneo, pancitopenia, linfadenomegalia, insuficiência renal e hemorragia pulmonar, que não respondem a terapias agressivas com glicocorticóides, ciclofosfamida e plasmaferese, levando o paciente a óbito (10).

Sato et al encontraram, em uma população de crianças com doença de Graves, uma prevalência de MPO-ANCA positivo em 6,7% dos pacientes antes do tratamento, 64% dos pacientes tratados com PTU e 9% dos pacientes tratados com MMI. Esses achados mostraram uma alta prevalência de MPO-ANCA positivo em crianças com doença de Graves tratados com PTU, sugerindo que o propiltiouracil não deve ser a droga de primeira linha para o tratamento destes pacientes (11).

Apesar de mais raro, vasculite associada ao metimazol também é descrita, como em um caso relatado de uma paciente que desenvolveu poliartalgia e lesões compatíveis com vasculite leucocitoclástica em membros inferiores, os quais melhoraram após a interrupção da droga. Provavelmente a fisiopatologia da vasculite associada ao MMI é imunológica, mas como é pouco conhecida e descrita, o mecanismo fisiopatológico não é bem conhecido (12).

A hepatotoxicidade é outro efeito colateral importante das drogas antitireoidianas, sendo a incidência desse efeito imprecisa, acometendo cerca de 0,1-0,2% dos pacientes. O diagnóstico da hepatotoxicidade pelo PTU é mais difícil, pois 30% dos pacientes podem desenvolver aumento das aminotransferases 1,1 a 6 vezes acima do limite superior durante o curso da terapia (2). Além disso, o aumento dessas enzimas ocorre frequentemente em pacientes com hipertireoidismo que não são tratados. Geralmente, o desenvolvimento da hepatotoxicidade surge após 3 meses do início da terapia e a alteração hepática se assemelha a forma da hepatite alérgica acompanhada pela evidência laboratorial de injúria hepatocelular, marcada pelo aumento das aminotransferases, e biópsia com necrose hepática maciça ou submaciça. (2,5,13) A terapia consiste na descontinuação imediata da medicação e acompanhamento e, se necessário, o transplante hepático deve ser requisitado (13). A hepatotoxicidade do PTU surge em menos de 0,5% dos casos e pode surgir em qualquer idade com predomínio de mulheres (14). As alterações hepáticas provocadas pelo metimazol e carbimazol são raras e se caracterizam por processos colestáticos com preservação da arquitetura hepatocelular, colestase intracanalicular e inflamação periportal, que revertem após a interrupção da droga (5,13,14).

Quadro 1 – Efeitos Colaterais das Drogas Antitireoidianas – adaptado da referência (14).

| Efeito colateral | Frequência (%) |
|--|----------------|
| Reações leves: | |
| Anemia | <1 |
| Artralgia | 1,3-5,8 |
| Erupção cutânea | 2,5-7 |
| Intolerância Gástrica | 2-4,5 |
| Prurido | 2-7 |
| Neutropenia | 1-5 |
| Febre | 1-5 |
| Queda de cabelos / alopecia | 1-5 |
| Diminuição / perda do paladar | <1 |
| Reações graves: | |
| Agranulocitose | 0,2-0,5 |
| Trombocitopenia | <0,8 |
| Aplasia medular | <0,8 |
| Necrose hepatocelular | 0,1-1,3 |
| Hepatite colestática | 0,2-0,8 |
| Hipoglicemia (por anticorpo anti-insulina) | <1 |
| Síndrome lúpus-símile com vasculite | < 0.5 |

CONCLUSÃO

As drogas anti-tireoidianas são, em muitos casos, a primeira escolha para o tratamento de hipertireoidismo. Apesar dos efeitos colaterais serem raros, estes podem ser graves e potencialmente fatais. É importante que o médico tenha conhecimento destas complicações para que possa identificar precocemente os efeitos colaterais, podendo assim suspender o tratamento medicamentoso e evitar desfechos inesperados.

Referências

- Andrade V.A.; Gross, J.; Maia, A.L. Tratamento do Hipertireoidismo da Doença de Graves- Perspectiva. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001;45: 609-618.
- Ross D.S.; Pharmacology and toxicity of thionamides. **Up to Date** 2008.
- Coeli C. M.; Doença de Graves. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49:410-418.
- Werner M.C.; Romaldini, J.H et al. Adverse effects related to thionamide drugs and their dose regimen. **Am J Med Sci** 1989;297:216.
- Cooper D.S.; Antithyroid Drugs. **N Engl J Med**, 2005;352:905-917.
- Van Staa, T.P.; Boulton, F.; Cooper, C. et al. neutropenia and agranulocytosis in England and Wales. Incidence and risk factors. **Am J Hematol**, 2003;72:248.
- Gunthor J.E.; Strel J., Caterson R.J.; Elduff M.C. Anti-thyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis: a case report and review of literature. **J Clin Endocrinol Metab**, 1999;84:13
- Pietzkovski N.C., Carvalho G.A., et al. Auto-imunidade ANCA (anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo) positiva induzida por propiltiouracil: relato de caso e revisão de literatura. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, 2007;51/1:136-141.
- Horton R.C.; Sheppard M.C.; Emery P. Propylthiouracil induced systemic lupus erythematosus. **Lancet** 1989;2:568
- Batchelor N., Holley A. A fatal case of propylthiouracil-induced ANCA-positive vasculitis. **Medscape General Medicine**, 2006,8(4):10.
- Hirokazu S., Hattori M., et al. High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. **JCEM**, 2000;85(11):4270-4273.
- Rodrigues R., Jorge P.T.. Vasculite leucocitoclástica: uma rara manifestação associada ao metimazol. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, 2002; 46/6:716-719.
- Liaw, Y.F.; Huang, M. J.; et al. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. **Ann Intern Med**, 1993;118:424-428
- Vilar L. **Endocrinologia Clínica** 3ª edição. Editora Guanabara Koogan, 2006;23:273-291

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:
 Patrícia Z. L. Teixeira de Freitas
 Rua Dr. Claudino dos Santos, nº750, apto 301 Centro
 São José dos Pinhais-PR
 CEP 83005-180

Recebido em: 27-02-2008
 Revisado em: 04-03-2008
 Aceito em: 11-03-2008

ARTIGO ORIGINAL

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

PREVALÊNCIA DE HERPES ZOSTER EM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E SUA CORRELAÇÃO COM NEFRITE, USO DE IMUNODEPRESSORES E AUTO-ANTICORPOS

PREVALENCE OF HERPES ZOSTER IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ITS CORRELATION WITH NEPHRITIS, IMMUNOSUPPRESSORS USE AND AUTOANTIBODIES

MARIA LUCIA JORGE¹
ANDRÉ MOTOKIA²
THELMA L. SKARE²

Descritores: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Herpes Zoster; Imunossupressão; Herpesvirus 3 Humano.
Key words: Lupus Erythematosus Systemic; Herpes Zoster; Immunossuppression; Herpesvirus 3, Human.

Resumo

Justificativa: A ocorrência de herpes zoster (HZ) está aumentada em pacientes imunocomprometidos, com perda importante de qualidade de vida.

Objetivos: Verificar a prevalência de HZ na população local com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a relação do seu aparecimento com a faixa etária, tempo de diagnóstico e ocorrência de nefrite; analisar se há associação do aparecimento HZ com perfil de auto-anticorpos e o uso de imunossuppressores.

Material e Métodos: Foram estudados 182 pacientes com LES. Seus prontuários foram revisados para ocorrência de herpes zoster, nefrite, medicação usada, idade de diagnóstico e tempo de doença, além da presença de fator reumatóide (FR), anticorpos anti-Ro, anti-La, anti-Sm e anti-DNA.

Resultados: Encontrou-se HZ em 5% dos pacientes. A idade média de diagnóstico dos pacientes com HZ e sem HZ foi semelhante ($p=0,34$), assim como o tempo de duração da doença ($p=0,27$). Existia nefrite em 4,4% dos pacientes com HZ contra 26,4% dos sem HZ ($p=0,45$). Da população que teve HZ, 88,8% era usuária de citostático (metotrexate (MTX) ou ciclofosfamida); na sem HZ, estas drogas foram usadas em 19,1%. Sendo uma associação positiva para uso de MTX ($p=0,008$) e ciclofosfamida ($p=0,036$). Os anticorpos anti-DNA e fator reumatóide foram mais frequentes nos pacientes com HZ (com $p < 0,0001$ e $0,0137$ respectivamente).

Conclusões: Na população lúpica local encontrou-se uma prevalência de 5% de HZ a qual independe da faixa etária do diagnóstico da doença e da ocorrência de nefrite. O uso de citostáticos como ciclofosfamida e metotrexate está associado ao seu aparecimento assim como a positividade do FR e anti-DNA. **Endocrinol diabetes clín exp 2008; 831-833.**

Abstract

Background: The appearance of Herpes Zoster (HZ) is increased in immunosuppressed patients e causes important loss of life quality.

Objectives: To verify the prevalence of HZ in local patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and the relationship of the infection with age and duration of diagnosis as well as with nephritis; to verify if there is association of HZ with auto antibodies profile and use of immunosuppressors.

Methodology: On hundred eighty two lupus patients were

studied. The charts were studied for infection with HZ, nephritis, use of medications, age of diagnosis, duration of diagnosis, presence of anti-Ro, anti-La, anti-Sm and anti-DNA.

Results: HZ was found in 5% of cases. The mean age (with $p=0,34$) and duration of disease ($p=0,27$) in groups with and without HZ were same. There was nephritis in 4,4% of patients with HZ and in 26,4% in without HZ. Cytostatic drugs (methotrexate (MTX) and cyclophosphamide) were used in 88,8% of patients with HZ and 19,1% without HZ ($p=0,008$ for methotrexate and $0,036$ for cyclophosphamide). Anti-DNA antibodies as well as rheumatoid factor were more frequent in patients with HZ (with $p < 0,0001$ e $0,0137$)

Conclusions: In local lupus population it was found a 5% prevalence of HZ. Citostatic use (metothrexate and cyclophosphamide), presence of rheumatoid factor and anti-DNA is associated with this infection. **Endocrinol diabetes clín exp 2008; 831-833.**

INTRODUÇÃO

O vírus varicela-zoster (VVZ) é um vírus da família herpes que infecta grande parte da população (1). Calcula-se que aos 20 anos de idade cerca de 90% das pessoas já tiveram contacto com o mesmo (1). Na infecção primária, o VVZ causa a varicela e, após isto, permanece latente em gânglios nervosos sensitivos, podendo reativar-se causando o herpes zoster (HZ). A imunidade celular adquirida durante a infecção primária mantém a infecção por VVZ contida nos gânglios nervosos (1,2). Se esta imunidade estiver prejudicada por doenças, desnutrição ou uso de medicamentos imunossuppressores, ocorre a reativação.

A prevalência de HZ na população em geral é de 0,5% sendo mais comum em pessoas idosas e imunocomprometidas (1).

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma enfermidade reumática crônica que cursa com profundos distúrbios imunológicos na qual a frequência do HZ encontra-se dramaticamente aumentada. Os dados de literatura apontam para uma frequência entre 3,2 e 43 % (1,3).

No presente estudo, examinou-se a prevalência de infecção por HZ na população local de pacientes lúpicos procurando associá-la com ocorrência de nefrite, medicamentos utilizados para tratamento e perfil de auto-anticorpos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados retrospectivamente 182 pacientes do

¹Disciplina de Imunologia da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná.

²Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: tskare@onda.com.br

ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba com pelo menos 4 critérios classificatórios do *American College of Rheumatology* para LES. Seus prontuários foram revisados para ocorrência de nefrite, medicação usada, idade de diagnóstico da doença, tempo de doença, além da presença de fator reumatóide (FR), anticorpos anti-Ro, anti-La, anti-Sm e anti-DNA. Para ser aceito o diagnóstico de nefrite lúpica, os pacientes deveriam ter uma excreção urinária diária acima de 500 mg de proteína e/ou cilindros hemáticos, granulares ou mistos. Todos os pacientes com nefrite, exceto aqueles em franca insuficiência renal requerendo diálise, tiveram comprovação histológica da glomerulonefrite por biópsia renal transcútânea. O diagnóstico de HZ foi clínico, estabelecido quando se encontrou o agrupamento de vesículas típicas no trajeto de uma raiz nervosa. Quanto à medicação usada foram computados os usos de azatioprina, ciclofosfamida e metotrexate (MTX).

Para análise estatística foram utilizadas tabelas de frequência e contingência. O teste de Fisher foi usado para o cálculo das associações entre HZ com glomerulonefrite e com

os diferentes auto-anticorpos. O teste de *Mann-Whitney* foi usado para cálculo de idade e tempo de doença nos diferentes grupos. Utilizou-se o *software Graph Pad Prism* versão 4.0. A significância adotada foi de 5%.

RESULTADOS

Dos 182 pacientes estudados 6 eram homens e 175 eram mulheres com idade de

diagnóstico variando entre 15 a 79 anos (média de $37,5 \pm 11,9$) e tempo médio de doença de $74,8 \pm 65,02$ meses. A prevalência de infecções por herpes zoster foi de 5% (n=9), acometendo 1 homem e 8 mulheres.

A idade média de diagnóstico do LES nos pacientes com HZ foi de $33,2 \pm 12,2$ anos e dos sem HZ foi de $37,5 \pm 11,9$ (p=0,34). A duração de doença nos pacientes com HZ foi de $98,6 \pm 78,8$ meses e, nos sem HZ foi de $73,4 \pm 64,5$ meses (p=0,27). Em 4,4% (n=4) dos pacientes com HZ contra 26,4% (n=49) dos sem HZ, existia nefrite (p=0,45).

A comparação da população quanto à presença de auto-anticorpos está resumida na tabela abaixo:

| Tabel 1 | Análise da associação entre ocorrência de infecção por Herpes Zoster e perfil de auto-anticorpos. | | |
|--|---|--------|----------|
| | Com HZ | Sem HZ | p |
| Fator reumatóide (n de positivos/n de pesquisados) | 8/8 | 35/131 | <0,0001* |
| Anti-Ro (n de positivos/n de pesquisados) | 4/7 | 57/149 | 0,4331 |
| Anti-La (n de positivos/n de pesquisados) | 0/7 | 23/148 | 0,594 |
| Anti-DNA (n de positivos/n de pesquisados) | 5/7 | 33/138 | 0,0137* |
| Anti-Sm (n de positivos/n de pesquisados) | 1/7 | 19/138 | 1,0 |
| Anticardiolipinas (IgG e/ou IgM) | 3/8 | 28/147 | 0,198 |

n= número

(*) dado estatisticamente significativo.

A população que teve HZ; 88,8% (ou 8 dos 9 pacientes) era usuária de citostático (metotrexate ou ciclofosfamida). Na sem HZ, estas drogas foram usadas em 19,1% (33 dos 172 pacientes). Tanto o uso de MTX (p=0,008) como da ciclofosfamida (p=0,036) guardaram associação com aparecimento de HZ. Quanto ao uso de azatioprina; nenhum dos pacientes com HZ usava esta droga, enquanto 10 pacientes do grupo sem HZ faziam uso da mesma. (O aparecimento de HZ guardou uma correlação negativa com o seu uso com p<0,0001).

DISCUSSÃO

Complicações infecciosas são causa importante de morbidade e mortalidade em pacientes com LES (4). A prevalência de infecção pelo HZ no LES tem sido estudada por vários autores e tem sido constatado que está aumentada até mesmo antes do diagnóstico da doença reumática ou ocorre em surtos, próximos ao seu diagnóstico levantando especulações sobre o papel da infecção viral na etiopatogenia do LES (4). Um estudo feito em uma população japonesa de 119 lúpicos mostrou uma prevalência de 47% desta infecção dos quais 8% tinham tido HZ antes do diagnóstico da colagenose (3). Neste mesmo estudo a ocorrência de HZ não estava relacionada com a lesão renal do lúpus, o que difere dos dados obtidos por *Manzi e cols*. Estes últimos autores não só encontraram uma associação da infecção pelo HZ com nefrite, mas também com uso de imunossupressores e ocorrência concomitante de neoplasias (5).

Em nosso estudo também não conseguimos demonstrar associação do HZ com nefrite lúpica. No entanto, esta se

fez positiva com a presença do anticorpo anti-DNA, o qual é considerado um anticorpo marcador do envolvimento renal nesta doença.

É muito difícil separar os efeitos da imunossupressão ocasionada por medicamentos daqueles causados pela sua indicação, como, por exemplo, a nefrite lúpica, principalmente quando se consideram medicamentos como ciclofosfamida e glicocorticóides em altas doses. *Park e cols* associaram o aparecimento de HZ com o uso de ciclofosfamida e metotrexate mas não com a azatioprina (1), o que se encontra de acordo com os achados da presente análise.

A azatioprina é um imunossupressor mais suave e muito usado como economizador de glicocorticóides. O seu uso é reservado para manifestações menos graves do LES e isto confunde a análise dos seus efeitos com os de sua indicação. O fato de se encontrar uma associação negativa entre a ocorrência de HZ e seu uso talvez se deva ao simples fato de que o lúpus dos pacientes que a usavam era menos grave e não pelas propriedades intrínsecas do medicamento.

Já no que se refere ao uso de glicocorticóides, os mesmos autores não encontraram associação do HZ com dose média ou cumulativa do mesmo (1). Todavia, em outro estudo, o HZ se associou ao uso endovenoso deste medicamento (6). Em nossa população, a grande variabilidade das doses e a intermitência de uso dos glicocorticóides não permitiram uma análise adequada deste parâmetro.

Um achado bastante interessante foi que os pacientes com HZ tinham uma maior positividade do fator reumatóide. A presença do fator reumatóide tem sido associada à presença

de anticorpos anti-virais (7). Tem sido demonstrado que o vírus de *Epstein Barr*, o citomegálico e o HZ podem, em experimentações *in vitro*, estimular as células mononucleares periféricas a produzir o fator reumatóide, o que seria uma explicação plausível para este dado (7). Por outro lado, *Feldmann e cols* encontraram uma associação negativa entre a presença do FR e HZ em pacientes com LES atribuindo a presença deste auto-anticorpo a um estado de imunocompetência que permitiria uma proteção contra o HZ (8).

A imunidade humoral não é suficiente para manter a infecção por VVZ latente nos gânglios nervosos (1). O aparecimento de HZ em pacientes com LES tem sido detectado na vigência de níveis satisfatórios de anticorpos contra VVZ, sugerindo que a reativação da infecção acontece principalmente por quebra na imunidade celular. O papel da células T na manutenção da latência do vírus é reconhecido quando se percebe a associação entre o seu declínio e aparecimento do HZ (1).

Nagazawa e cols demonstraram que pacientes com LES com e sem história de herpes zoster tinham uma frequência mais baixa de positividade para intradermoreações a antígenos de VVZ mostrando um prejuízo na hipersensibilidade retardada (9).

A imunidade celular contra VVZ embora desempenhada por células T do tipo CD 8+, é controlada pelas células T CD 4+ específicas, tipo Th-1 através de elaboração de citocinas como TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), INF- γ (*interferon* gama), Interleucina (IL)-10 e IL-12 (1). As células CD 4+ são consideradas as principais células na defesa contra o VVZ e são, também, as células que desempenham um papel primordial na etiopatogenia do LES sugerindo que a ocorrência de lúpus e infecção por VVZ podem ter uma origem comum (1). Por outro lado a modulação deste processo por uso de medicamentos, fatores genéticos e ambientais não podem ser negados.

CONCLUSÃO

Neste estudo verificamos uma prevalência de 5% de infecção por herpes zoster em lúpicos, a qual estava associada com uso de ciclofosfamida e metotrexate, presença de anticorpos anti-DNA e do fator reumatóide. Maiores estudos são necessários nesta área, principalmente, no que se refere às formas de evitar essa infecção, que além de trazer riscos à vida dos pacientes lúpicos é causa importante de perda de qualidade de vida pela dor intensa da infecção aguda e da neuropatia residual.

Referências

1. Park H-B, Kim K-C, Park J-E et al. Association of reduced CD4 T cell responses specific to Varicella Zoster Virus with high incidence of Herpes Zoster in patients with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol** 2004;31:2151-5.
2. Kang I, Quan T, Park S-H et al. Defective control of latent Epstein Barr virus infection in Systemic Lupus erythematosus. **J Immunol** 2004,172:1287-94.
3. Ishikawa O, Abe M, Miyachi Y. Herpes Zoster in japanese patients with systemic lupus erythematosus. **Clin Exp Dermatol** 1999,24:327-8
4. Pope JE, Krizova A, Ouimet JM, Goodwin JL, Laskin MD. Close association of Herpes Zoster reactivation and systemic lupus erythematosus (SLE) diagnosis: case control study of patients with SLE or moninflammatory musculoskeletal disorders. **J Rheumatol** 2004, 31: 274-9.
5. Manzi S, Kuller LH, Kutzer J, Herpes zoster in systemic lupus erythematosus **J Rheumatol**. 1995 22:1254-8.
6. Noël V, Lortholary O, Casassus P et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis** 2001, 60: 1141-4.
7. Ferraro AS, Newkirk MM. Correlative studies of rheumatoid factors and anti-viral antibodies in patients with rheumatoid arthritis. **Clin Exp Immunol** 1993, 92: 425-31.
8. Feldmann D, Feldman D, Ginsler E, Caplan D. Rheumatoid factors in patients with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol** 1989;16:618-22.
9. Nagasawa K, Yamauchi Y, Tada Y, Kusaba T, Niho Y, Yoshikawa H. High incidence of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: an immunological analysis. **Ann Rheum Dis** 1990.49:630-3.

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:
Telma L Skare
Rua João Alencar Guimarães, 796
Curitiba PR
CEP: 80310420

Recebido em: 20-02-2008

Aceito em: 05-03-2008

ARTIGO ORIGINAL

UTILIZAÇÃO DA NEURONAVEGAÇÃO COMO PREVENÇÃO DE LESÃO DE ARTÉRIA CARÓTIDA INTERNA EM CIRURGIA TRANSESFENOIDAL ENDONASAL

AVOIDANCE OF CAROTID ARTERY INJURIES IN ENDONASAL TRANSSPHE-NOIDAL SURGERY WITH NEURONAVIGATION

CARLOS ALBERTO MATTOZO*
LUIZ ROBERTO AGUIAR*

Descritores: Transesfenoidal; Neuronavegação; Adenoma; Pituitária
Key words: Transsphenoidal; Neuronavigation; Adenoma; Pituitary

Resumo

Introdução: A lesão de artéria carótida interna (ACI) durante a abertura selar é uma complicação potencialmente catastrófica em cirurgia transesfenoidal. Descrevemos a aplicação da neuronavegação para prevenir este tipo de complicação durante a realização de acesso endonasal para a ressecção de adenomas hipofisários.

Métodos: Nove pacientes submetidos à ressecção cirúrgica utilizando neuronavegação foram analisados.

Resultados: Durante o período de um ano, 9 pacientes portadores de adenomas hipofisários foram operados consecutivamente. Todos os pacientes possuíam macroadenomas, incluindo 5 casos com tumores maiores que 3 cm de diâmetro. Oito pacientes com adenomas de hipófise não-secretores e um paciente com macroprolactinoma. Não houve evidência de lesão de ACI. A localização dos seios cavernosos e ACI encontrados pela neuronavegação foi confirmada pelo *doppler* em todos os casos. Apenas um paciente desenvolveu diabetes *insipidus* transitório. Não ocorreu fístula líquórica pós-operatória.

Conclusões: A localização da ACI cavernosa com neuronavegação antes da abertura dural pode auxiliar na redução do risco de lesão deste vaso sendo recomendada para todas as cirurgias transesfenoidais. Devido à maior exposição do lado contra-lateral, ocasionada pelo acesso endonasal, a ACI contra-lateral fica sob maior risco de lesão durante a abertura dural. **Endocrinol diabetes clín exp 2008; 834-837.**

Abstract

Introduction: Internal carotid artery (ICA) injury during sellar dural opening is a potentially catastrophic complication of transsphenoidal surgery. We describe the application of neuronavigation to prevent this complication when performing the direct endonasal approach to operate pituitary adenomas.

Methods: Nine patients undergoing direct endonasal transsphenoidal approach with neuronavigation were analyzed.

Results: Over 1 year, 9 consecutive patients with pituitary adenomas were operated (age range 35-75 years, 5 female, 4 male). All patients had macroadenomas including 5 cases with tumors larger than 3 cm in maximal diameter. Eight patients had non-secreting pituitary adenomas and one patient had a macroprolactinoma. There was no evidence of ICA injury. The position of cavernous sinus and ICA localized by neuronavigation was confirmed by doppler in all cases. Only one patient developed transitory diabetes insipidus. There was no cerebral spine fluid leak.

Conclusions: Cavernous carotid localization with neuronavigation before dural opening can help minimize the risk of ICA injury and is recommended for all transsphenoidal operations.

Because of the wider contralateral exposure provided by endonasal approach, the ICA contralateral to the nostril of approach is at higher risk of injury on dural opening. **Endocrinol diabetes clín exp 2008; 834-837.**

INTRODUÇÃO

O acesso transesfenoidal é uma técnica cirúrgica estabelecida como primeira opção para o tratamento da maioria dos tumores da glândula hipófise. A trajetória obtida com esse acesso favorece a visualização do conteúdo selar evitando-se a realização de craniotomia e retração de estruturas nervosas. Uma modalidade de acesso transesfenoidal é a via endonasal direta a qual é obtida com a introdução de um espéculo através da cavidade nasal. O espéculo é direcionado até o osso esfenóide e o septo nasal é deslocado em sua porção posterior não havendo a necessidade de percorrer túneis mucosos. A reduzida manipulação da mucosa nasal tem aumentado a aceitação desse tipo de acesso cirúrgico quando comparado ao acesso sublabial (1,2).

Apesar de constituir procedimento de baixa morbidade, o acesso transesfenoidal pode apresentar intercorrências. A relação de proximidade da ACI com o seio esfenoidal e o seio cavernoso torna esta artéria suscetível a lacerações durante o acesso cirúrgico. Esta grave complicação é potencialmente fatal sendo que todos os recursos técnicos devem ser empregados para evitá-la.

Os sistemas de neuronavegação tem sido de grande utilidade na localização intra-operatória das lesões cerebrais. A aplicação desses sistemas tem melhorado os índices de ressecção cirúrgica e reduzido as chances de complicações em cirurgia transesfenoidal para macroadenomas (2,3). Uma das vantagens da utilização da neuronavegação em cirurgia transesfenoidal é a orientação latero-lateral. Assim, as relações da sela túrcica com estruturas importantes tais como as artérias carótidas internas (ACIs) e seios cavernosos são visualizadas durante a cirurgia (4). O presente estudo apresenta a aplicação da neuronavegação para a prevenção de lesão de ACI em microcirurgia transesfenoidal endonasal.

MATERIAL E MÉTODOS

O banco de dados referente aos pacientes submetidos à cirurgia craniana utilizando-se a técnica de localização por neuronavegação, foi revisado. Entre janeiro de 2005 a janeiro de 2008 foram realizados 149 procedimentos utilizando-se neuronavegação em cirurgias crânicas no Hospital Universitário Cajuru – PUC/PR. Treze pacientes foram submetidos à cirurgia transesfenoidal utilizando-se esta técnica. O acesso endonasal clássico foi utilizado em 9 desses pacientes a partir de janeiro de 2007 e são o foco do presente estudo. Os registros dos pacientes e os exames de imagem pré e pós-operatórios

*Serviço de Neurocirurgia – Hospital Universitário Cajuru – PUC/PR
E-mail: neuromattozo@hotmail.com

foram analisados. As descrições de cirurgia foram revisadas para se obter o relato de complicações intra-operatórias, particularmente lacerações de grandes artérias.

O acesso endonasal transesfenoidal tem sido descrito em estudos recentes (1,5,6,7). A neuronavegação é utilizada como alternativa à radioscopia para definição da trajetória cirúrgica. Após a inserção do espéculo nasal é realizada ampla abertura do osso esfenoide e sela túrcica conforme preconizado por Mattozo et al (8). Após adequada exposição da dura-máter selar o neuronavegador é utilizado para identificação da posição dos seios cavernosos e ACIs junto às porções laterais do campo cirúrgico. A posição das artérias é confirmada com a utilização de *micro-doppler*. A abertura da dura-máter é realizada com incisão semi-curva, de concavidade superior e eventuais prolongamentos bilateralmente. A remoção tumoral segue a técnica cirúrgica tradicional utilizando-se micro-curetetas em diversos ângulos e aspiração. A neuronavegação pode ser ainda empregada para a verificação de tumor residual durante o ato operatório embora não se recomende a introdução de instrumentos de localização na profundidade da sela túrcica, para evitar lesões em hipotálamo, glândula hipófise e diafragma da sela. Ao final do procedimento, o fechamento da abertura produzida na sela túrcica é realizada com a combinação de esponja de colágeno, fragmento de gordura abdominal, cola biológica e, em casos selecionados, tela de titânio (9). Tampouco nasal não é utilizado no pós-operatório (1).

Todo o procedimento é realizado utilizando-se magnificação com o microscópio Zeiss NC4. O equipamento de neuronavegação utilizado é o *Stryker-Leibinger* que consiste de um sistema de transmissão infravermelha ativo. Desde julho de 2007 o equipamento *BrainLab* passou também a ser utilizado no Serviço. Esse aparelho consiste de um sistema reflexivo do instrumento de localização em relação à antena que emite e captura a luz infravermelha.

RESULTADOS

Nove pacientes foram submetidos à ressecção de adenomas hipofisários através de acesso transesfenoidal direto com neuronavegação. Em 5 procedimentos foi utilizado o sistema de neuronavegação *Stryker-Leibinger*. Nos 4 casos restantes o equipamento *BrainLab* foi o neuronavegador de escolha. Cinco pacientes eram do sexo feminino e 4 pacientes eram do sexo masculino, com idades variando entre 35 e 75 anos (média de 46,5 anos). Todos os pacientes possuíam macroadenomas, incluindo 5 tumores com dimensões maiores que 3 cm de diâmetro. O tipo histológico encontrado foi adenoma não-secretor em 8 pacientes. Uma paciente com macroprolactinoma foi operada após recusar terapia medicamentosa.

Durante o acesso cirúrgico, principalmente durante a abertura da dura-máter, não houve evidências de qualquer tipo de lesão vascular arterial. A delimitação pré-operatória das ACIs na imagem de planejamento da neuronavegação, foi de grande auxílio para o melhor posicionamento da incisão dural, principalmente em regiões laterais da sela túrcica (Figura 1). A localização da ACI identificada pela neuronavegação foi confirmada com o *doppler* em todos os casos.

Após a cirurgia, não foram observados casos de fistula líquórica. Um paciente portador de adenoma hipofisário não-secretor (Figura 2.a) apresentou diabetes insípido transitório. Os exames de imagem revelaram ressecção tumoral completa e o paciente apresentou melhora do déficit de testosterona prévio à cirurgia (Figura 2.b).

CASO ILUSTRATIVO

Uma paciente de 43 anos apresentava história de cefaléia crônica há cerca de 2 anos e distúrbio visual há 4 meses. O exame neurológico revelou hemianopsia bitemporal com acuidade visual de 20/25 bilateralmente. Os exames laboratoriais revelaram apenas elevação discreta da prolactina com 33.7 ng/

ml (valor de referência máximo de 18.6 ng/ml). A ressonância magnética de crânio revelou lesão expansiva selar com cerca de 2,5 cm de diâmetro, sem invasão de seios cavernosos. Microcirurgia endonasal transesfenoidal foi realizada. Durante o acesso a abertura dural foi planejada (Figura 3.a). Após a confirmação do posicionamento das ACIs com a neuronavegação observou-se que a incisão planejada estaria em sobreposição com a artéria carótida interna contralateral ao acesso cirúrgico (Figuras 3.b e 3.c). Após a correção da trajetória a dura-máter foi aberta evitando-se a região onde a ACI foi identificada e o tumor completamente removido (Figura 3.d).

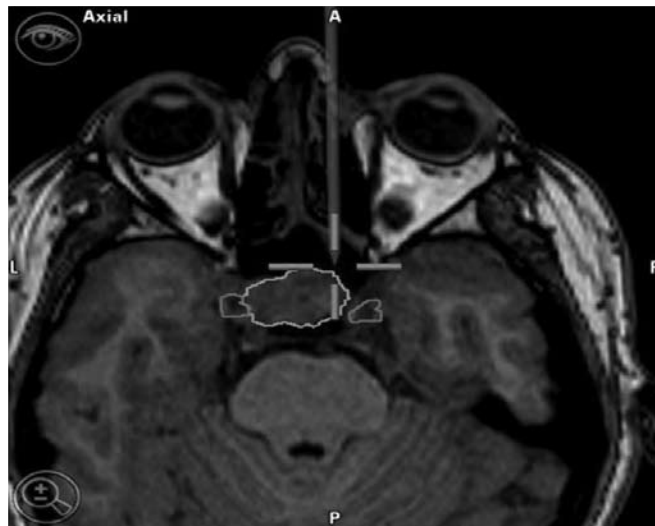


Figura 1 - Delimitação das artérias carótidas internas em relação ao volume do tumor na imagem de planejamento da neuronavegação.

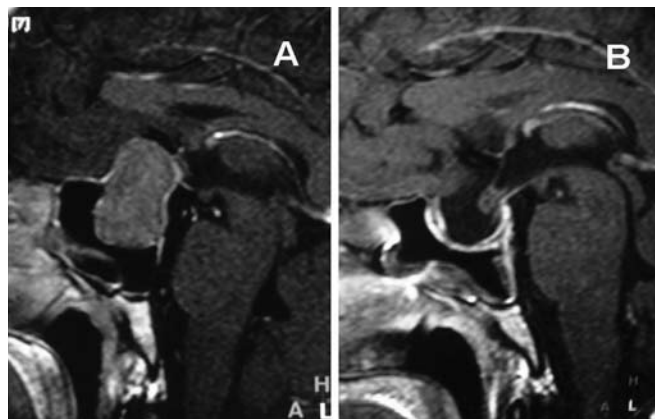


Figura 2 - A. Imagem pré-operatória de macroadenoma não secretor de hipófise. B. Controle pós-operatório mostrando ressecção total do tumor.

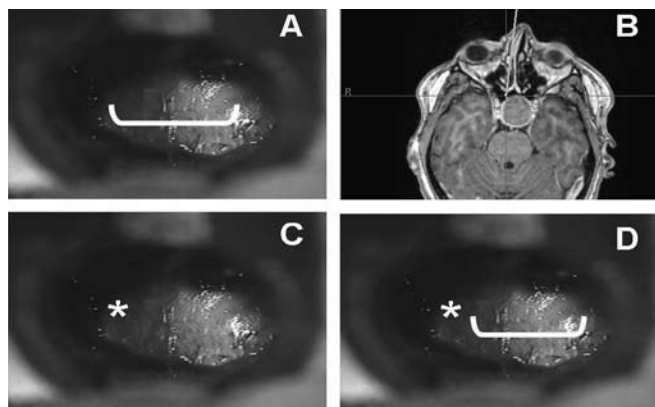


Figura 3 - Referente ao caso ilustrativo mostrando: planejamento da abertura dural antes da localização com o neuronavegador (Figura 3.a). Identificação do posicionamento das artérias carótidas internas com a neuronavegação. A incisão planejada estaria em sobreposição com a ACI (Figuras 3.b e 3.c). A dura-máter foi aberta evitando-se a região onde a ACI foi identificada (Figura 3.d).

DISCUSSÃO

Nesta série de 9 casos de adenomas de hipófise operados através do acesso endonasal transesfenoidal direto com o auxílio da neuronavegação não ocorreram lesões arteriais das ACIs. Atribui-se esse resultado, em parte, à combinação da técnica de localização por imagem favorecida pela neuronavegação em combinação com a utilização de *doppler* intra-operatório.

A limitação de espaço da cavidade nasal (acesso transesfenoidal) provoca um discreto desvio da linha média no acesso endonasal. Esse fenômeno provoca uma maior exposição do lado contra-lateral ao acesso, aumentando o risco de lesão da ACI. Essa complicação é considerada uma das mais graves durante o acesso transesfenoidal e tem sido relatada em 0 a 3.8% dos casos em séries publicadas (10,11,12,13). A incidência de lesão da ACI é inversamente proporcional à experiência do neurocirurgião, sendo estimada em 0.4% para os profissionais com experiência de mais de 500 procedimentos realizados (11). No presente estudo, documentamos ainda um caso onde a localização por imagem obtida com neuronavegação foi de grande importância durante a abertura dural, uma vez que a transição entre a dura-máter selar não é distinguível da dura-máter do seio cavernoso. A inabilidade de reconhecimento dessa transição é provavelmente uma causa da maioria das lesões da ACI que ocorrem durante o acesso transesfenoidal. Felizmente, a maioria das complicações relacionadas com as ACIs são pequenas lacerações que, apesar de produzirem sangramento intenso, são passíveis de controle com hemostáticos, enxertos de gordura ou colas biológicas. Recomenda-se a realização de arteriografia após o controle do sangramento e procedimento endovascular caso se observe o aparecimento de pseudoaneurisma (14).

A técnica da cirurgia transesfenoidal tornou-se popular após a introdução do microscópio cirúrgico. Além disso, a radioscopia passou a ser utilizada para o direcionamento da trajetória durante a cirurgia (15). A técnica de localização tridimensional chamada de estereotaxia vem sendo utilizada em cirurgias cranianas há várias décadas (16). A partir da década de 90, esses sistemas foram aprimorados com o intuito de eliminar o aro metálico que necessita ser fixado com parafusos ao crânio. Surgiram então os aparelhos de neuronavegação que utilizam computadores e sistemas de identificação de coordenadas baseados em diodos emissores de luz (LEDs) ou campo magnético. Esta tecnologia dispensa o aro de fixação ao crânio sendo chamada de *frameless stereotactic neurosurgery*. Além disso, pode-se visualizar na tela do computador a exata localização da região que está sendo manipulada em relação ao exame de imagem do paciente, obtido previamente (17).

A utilização da neuronavegação em neurocirurgia possibilita acessos cirúrgicos reduzidos e menor tempo cirúrgico. As cirurgias ocorrem com menor morbidade e o paciente permanece hospitalizado durante menos tempo. Para os acessos cirúrgicos à base de crânio, a configuração de algumas estruturas tais como o labirinto, vasos e nervos recobertos por osso constituem excelente aplicação da neuronavegação. O reduzido desvio ou deformidade intra-operatória que pode ocorrer em cirurgias nessas regiões, aumenta a confiabilidade e precisão do procedimento (18). Devido ao campo cirúrgico restrito e a proximidade entre o aparato óptico, seios cavernosos, ACIs e glândula hipófise, a aplicação de rotina da neuronavegação em cirurgia transesfenoidal tem sido reportada em muitos trabalhos como técnica segura e eficaz (2,3). Contudo, após a remoção de certa quantidade de tumor, ocorre modificação volumétrica do conteúdo selar e a neuronavegação deixa de apresentar precisão quanto aos limites superiores do tumor. Os nervos ópticos, diafragma e hipotálamo podem apresentar deslocamento intra-operatório causando modificação de posicionamento em relação às imagens do paciente obtidas previamente. Porém, apesar da modificação volumétrica que

pode ocorrer, as relações de algumas estruturas tais como os seios cavernosos e ACIs permanecem imutáveis durante o acesso cirúrgico. Desta forma, realiza-se a demarcação volumétrica das ACIs durante o planejamento cirúrgico e esta informação torna-se extremamente útil durante a abertura dural. Em relação à radioscopia, a utilização da neuronavegação em cirurgia transesfenoidal possui duas vantagens: não necessitar da utilização dos desconfortáveis aventais de chumbo durante a cirurgia e fornecer as relações anatômicas no sentido latero-lateral favorecendo uma trajetória segura (19).

A ausência de fístula líquórica no pós-operatório dos pacientes do presente estudo é consequência provável do refinamento técnico empregado para o fechamento da abertura selar. A utilização de colas biológicas para a finalização desta etapa do procedimento tem contribuído para menores índices de fístula líquórica (20).

Apesar desta série possuir reduzido número de casos, a maioria dos pacientes possuía tumores de grande volume. A correlação entre a presença de tumor residual em pós-operatório de adenomas de hipófise e a inadequada exposição óssea durante o acesso transesfenoidal tem sido relatada (8). Em todos os casos desta série foi realizada máxima abertura óssea do rostro do osso esfenoide e sela túrcica, sem a ocorrência de lacerações da ACI.

CONCLUSÃO

A utilização de rotina de técnicas de localização intra-operatória com neuronavegação parece reduzir a incidência de complicações em cirurgia transesfenoidal. Devido ao natural desvio da linha média que ocorre durante o acesso endonasal, esta técnica de localização é de grande validade na identificação das ACIs. Conseqüentemente, a incisão da dura-máter pode ser realizada com extensão máxima possível com menor risco de laceração arterial.

Referências

1. Dusick JR, Esposito F, Mattozo CA, Chaloner C, MC Arthur DL, Kelly DF. Endonasal transsphenoidal surgery: the patient's perspective-survey results from 259 patients. **Surg Neurol** 2006; 65: 332-342.
2. Zhao Y, Yu S, Wang R, Zhao J. Clinical application of a neuronavigation system in transsphenoidal surgery of pituitary macroadenoma. **Neurosurg Rev** 2006; 29:306-11.
3. Jagannathan J, Prevedello DM, Ayer VS, Dumont AS, Jane JA Jr, Laws ER. Computer-assisted frameless stereotaxy in transsphenoidal surgery at a single institution: review of 176 cases. **Neurosurg Focus** 2006; 20: E9.
4. Onizuka M, Tokunaga Y, Shibayama A, Miyazaki H. Computer-assisted neurosurgical navigational system for transsphenoidal surgery - technical note. **Neurol Med Chir** 2001;41: 565-8.
5. Cook SW, Smith Z, Kelly DF. Endonasal transsphenoidal removal of tuberculoma sellae meningiomas: technical note. **Neurosurgery** 2004; 55: 239-44.
6. Dusick JR, Esposito F, Kelly DF, Cohan P, De Salles A, Becker DP, Martin NA. The extended direct endonasal transsphenoidal approach for nonadenomatous suprasellar tumors. **J Neurosurg** 2005; 102: 832-41.
7. Zada G, Kelly DF, Cohan P, Wang C, Swerdloff R. Endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions: An assessment of efficacy, safety, and patient impressions. **J Neurosurg** 2003; 98: 350-358.
8. Mattozo CA, Dusick JR, Esposito F, Mora H, Cohan P, Malkasian D, Kelly DF. Suboptimal sphenoid and sellar exposure: a consistent finding in patients treated with repeat transsphenoidal surgery for residual endocrine-inactive macroadenomas. **Neurosurgery** 2006; 58: 857-65.
9. Kelly DF, Oskouian RJ, Fineman I. Collagen sponge repair of small cerebrospinal fluid leaks obviates tissue grafts and cerebrospinal fluid diversion after pituitary surgery. **Neurosurgery** 2001; 49: 885-9.
10. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, de Divitiis E. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. **J Neurosurg** 2002; 97:293-8.

11. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. **Neurosurgery** 1997; 40: 225-36.
12. Laws, ER Jr. Vascular complications os transsphenoidal surgery. **Pituitary** 1999; 2: 163-170.
13. Mortini P, Losa M, Barzaghi R, Boari N, Giovanelli M. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. **Neurosurgery** 2005; 56: 1222-33.
14. Raymond J, Hardy J, Czepko R, Roy D. Arterial injuries in transsphenoidal surgery for pituitary adenoma; the role of angiography and endovascular treatment. **AJNR Am J Neuroradiol** 1997; 18: 655-65.
15. Hardy J. J Transsphenoidal hypophysectomy. **Neurosurgery** 1971; 34: 582-94.
16. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. **Science** 1947; 106: 349-350.
17. Aguiar LR, Maeda AK, Francisco AN, Mattozo CA, Marques RM. Angioma Caveroso: ressecção microcirúrgica guiada por imagem - Relato de caso. **Jornal brasileiro de neurocirurgia** 2003; 14: 21-24
18. Brinker T, Arango G, Kaminsky J, Samii A, Thorns U, Vorkapic P, Samii M. An experimental approach to image guided skull base surgery employing a microscope-based neuronavigation system. **Acta Neurochir (Wien)** 1998;140: 883-9.
19. Mc Cutcheon IE, Kitagawa RS, Demasi PF, Law BK, Friend KE. Frameless stereotactic navigation in transsphenoidal surgery: comparison with fluoroscopy. **Stereotact Funct Neurosurg** 2004; 82: 43-8.
20. Dusick JR, Mattozo CA, Esposito F, Kelly DF. BioGlue for prevention of postoperative cerebrospinal fluid leaks in transsphenoidal surgery: A case series. **Surg Neurol** 2006; 66: 371-6.

Conflito de Interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:

Carlos Alberto Mattozo
Rua Professor Brandão, N° 50
Alto da XV – Curitiba – Paraná
CEP: 80040 – 010

Recebido em: 27-03-2008

Aceito em: 31-03-2008

ARTIGO ORIGINAL

OBESIDADE E INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA: PROTEÇÃO PARADOXAL OU INADEQUAÇÃO DO ÍNDICE ANTROPOMÉTRICO ESTUDADO?

OBESITY AND PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION: OBESITY PARADOX OR WRONG ANTHROPOMETRIC INDEX STUDIED?

JOSÉ CARLOS ESTIVAL TARASTCHUK*
RONALDO DA ROCHA LOURES BUENO*
PAULO MAURÍCIO PIÁ DE ANDRADE
ÊNIO EDUARDO GUÉRIOS*
DEBORAH CRISTINA NERCOLINI*
JOÃO GUSTAVO GONGORA FERRAZ*
EDUARDO DOUBRAWA*

Descritores: Obesidade; Índices Antropométricos; Intervenção Coronária Percutânea.
Key words: Obesity; Anthropometric Indexes; Percutaneous Coronary Intervention

Resumo

Introdução: Para discriminar risco coronariano elevado, indicadores de obesidade central são melhores do que o índice de massa corpórea (IMC), que é ainda o índice antropométrico (IA) mais utilizado para seguimento após intervenção coronária percutânea (ICP).

Objetivos: Reconhecer, entre os IA, os que melhor se correlacionam com ocorrência de desfechos após ICP.

Métodos: 308 pacientes (P), idade entre 61,92±11,06 anos, 60,7% do sexo masculino, submetidos à ICP com *stent*. Após 6 meses, pesquisou-se os desfechos: óbito, reintervenção por ICP ou cirurgia cardíaca, exame não-invasivo alterado por isquemia ou sintomas anginosos. Os P. foram divididos em: Grupo 1 (com desfechos, n=91; 29,5%) e Grupo 2 (sem desfechos, n=217; 70,45%). No sexo masculino e feminino, os IA estudados e seus respectivos pontos de corte foram: circunferência abdominal (CA) > 90/80cm, relação cintura-quadril (RCQ) > 0,90/0,80cm, índice de conicidade (IC) >1,25/1,18 e índice de massa corpórea (IMC) ≥30 para ambos os sexos.

Resultados: No grupo 2 houve maior prevalência de infarto prévio e de história familiar para doença cardiovascular, para o sexo masculino, CA > 90cm (p=0,0498) foi, em análise multivariada, preditor independente de desfechos. IMC não foi preditor de eventos. No Grupo 1, a prevalência de IMC elevado é significativamente menor do que a ocorrência dos outros IA estudados (p<0,0001).

Conclusão: CA anormal comportou-se como preditor independente de ocorrência de desfechos no sexo masculino desta população pós ICP. IMC elevado não foi preditor de desfechos e foi o índice antropométrico menos prevalente em pacientes com eventos. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 838-843.**

Abstract

Background: Central anthropometric indexes are better than body mass index to discriminate elevated coronary risk. However, body mass index (BMI) is still the most frequently anthropometric index studied on outcomes of patients undergoing percutaneous coronary angioplasty.

Objective: To recognize among some anthropometric indexes of obesity which one best discriminates MACE (major adverse cardiac events) after PCI.

Methods: Three hundred and eight (308) patients (middle age 61,92±11,06 years old, being 60,7% men) undergoing successful coronary angioplasty. Six months after the procedure,

patients were contacted for clinical follow-up. MACE (major adverse cardiac events) included death, acute myocardial infarction, cardiac surgery, reintervention, angina or evidence of myocardial ischemia in a non-invasive test. Patients were divided into 2 groups: Group 1 (with MACE, n=91, 29.5%), Group 2 (without MACE, n= 217; 70.45%). For man and woman, the anthropometric indexes studied and then respective cut-off points were: waist circumference >90/80 cm, waist-hip ratio > 0,90/0,80cm, conicity index > 1,25/1,18 and body mass index ≥30.

Results: There was more family history and previous infarct in group 2. For men, waist circumference >90cm (p=0,0498) was, in multivariate analyses, independent predictor of MACE. BMI was not related to MACE. In the Group 1, the prevalence of elevated BMI was significantly different compared with others anthropometric indexes studied (p<0,0001).

Conclusion: Waist circumference was independent predictor of MACE in men. Body mass index was not related to MACE and was the less frequent anthropometric index in the MACE group. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 838-843.**

INTRODUÇÃO

Desde 1983, quando foram publicados os resultados do estudo de *Framingham* relacionados à obesidade, observa-se forte correlação deste fator de risco com doença arterial coronariana (1). No Brasil, a prevalência de obesidade é de cerca de 8% para os homens e 12,4% para as mulheres (2). A somatória de sobrepeso e obesidade atinge cifras em torno de 38,5% e 39%, para cada sexo. Nos Estados Unidos, esse índice é de cerca de 30,5% e 64,5%, ou seja, mais da metade da população norte-americana apresenta sobrepeso ou obesidade (3).

Utilizando como marcador de obesidade o IMC, importantes estudos epidemiológicos mostraram que obesidade está associada com morbidade e mortalidade cardiovascular (1,4). A associação da obesidade com fatores de risco convencionais, como hipertensão arterial e diabetes mellitus, com disfunção endotelial, resistência insulínica e inflamação pode contribuir para o aumento do risco de desfechos desfavoráveis após intervenção coronária percutânea (ICP) em obesos (5).

Apesar das evidências de risco conferidas pelo IMC elevado, há relatos na literatura da existência de proteção paradoxal da obesidade em pacientes submetidos à ICP (6,7,8,9). Assim, nestas publicações, pacientes com IMC elevado apresentaram menor incidência de eventos cardíacos em 1 ano (6,7), menor risco de eventos intra-hospitalares (8), e menor mortalidade após o procedimento (9).

*Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Universitario Evangélico de Curitiba
E-mail: jestival@cardiol.br

Embora o IMC seja uma medida simples, conveniente e até agora válida para estudo da obesidade, medidas de obesidade central (circunferência abdominal e relação cintura-quadril) – (10) têm mostrado maior relação tanto com risco coronariano elevado (11,12), quanto com infarto agudo do miocárdio (13,14). Apesar disso, IMC é o índice antropométrico até agora mais utilizado na cardiologia intervencionista para seguimento clínico após intervenção coronariana.

O objetivo deste estudo é reconhecer, entre os índices antropométricos de obesidade, os que melhor se correlacionam com ocorrência de desfechos após ICP.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostra composta por 308 pacientes consecutivos, idade média de 61,92±11,06 anos (variando de 34 a 88 anos), sendo 60,7% do sexo masculino, submetidos, no período de maio de 2005 a setembro de 2006 a ICP com *stent* convencional, com sucesso.

Para todos os participantes da pesquisa realizou-se anamnese habitual, com coleta de informações sobre fatores de risco para doença coronariana. Foram submetidos a exame físico, com obtenção de peso e altura.

IMC foi calculado pelo peso em quilogramas dividido pela altura em metros quadrados (kg/m²). Foi considerado como obesidade valor ≥ 30. A circunferência abdominal foi obtida estando o paciente com o mínimo de roupa possível, obtendo-se a medida na distância média entre a última costela flutuante e a crista ilíaca. O quadril foi medido tendo como referência os trocânteres femorais. A relação cintura-quadril foi determinada pela divisão da circunferência abdominal pela circunferência do quadril. O índice de conicidade foi determinado através das medidas de peso, estatura e circunferência abdominal, utilizando-se a equação:

$$IC = \frac{\text{circunferência abdominal (m)}}{\text{estatura (m)}} \times \frac{\text{peso corporal (Kg)}}{0,109}$$

As ICPs foram realizadas via artéria femoral com a técnica padrão baseada em consenso atual (15). Os pacientes foram pré-tratados com dupla inibição plaquetária, tendo recebido AAS 100mg e ticlopidina 250mg, duas vezes ao dia, de início 48 horas antes ou clopidogrel 75mg (pelo menos iniciado 24 horas antes do procedimento, uma vez ao dia ou em dose de ataque de 300mg, 6 horas antes do procedimento), conduta mantida por 30 dias após a intervenção. Nenhum paciente recebeu inibidores da glicoproteína IIb IIIa. Sucesso de procedimento foi definido como a obtenção de estenose residual < 30%, sem ocorrência de eventos clínicos maiores (óbito, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou necessidade de cirurgia de emergência), durante a fase hospitalar.

Após um período de 6 meses, os pacientes foram contactados, na busca dos seguintes desfechos: óbito, reintervenção por ICP ou cirurgia cardíaca vaso-relacionada, exame não-invasivo alterado por isquemia, infarto agudo do miocárdio ou recorrência de sintomas anginosos (16,17). Considerou-se como desfecho o evento mais grave relatado. Correlacionou-se a ocorrência de desfechos desfavoráveis com os índices antropométricos obtidos. No sexo masculino e feminino, os índices antropométricos estudados e seus respectivos pontos de corte foram: circunferência abdominal > 90/80cm, relação cintura-quadril >0,90/0,80cm (18), índice de conicidade >1,25/1,18 (11) e índice de massa corpórea (IMC) ≥30 para ambos os sexos (19).

Quanto à análise estatística, os grupos foram comparados entre si utilizando-se, para variáveis dicotômicas, teste

exato de Fisher e para variáveis contínuas, teste t de Student (amostras independentes), com exceção das variáveis "lesão inicial e lesão residual" analisadas com o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para estudo das variáveis antropométricas dicotomizadas, utilizaram-se Teste Exato de Fisher, Regressão Logística e teste de Wald. Para verificar a prevalência da anormalidade de cada índice antropométrico estudado, empregou-se o Teste Binomial. Todas as variáveis antropométricas estudadas foram submetidas à análise univariada e multivariada. Foram considerados significantes valores de "p" inferiores a 5% (p<0,05).

RESULTADOS

Um total de 308 pacientes que realizaram implante de *stent* metálico, com sucesso, entre maio de 2005 e setembro de 2006, foram estudados. De acordo com a ocorrência de desfechos, foram divididos em: grupo 1 (**com desfecho**, n=91; 29,5%) e grupo 2 (**sem desfechos**, n=217; 70,45%). O gráfico 1 demonstra a proporção dos desfechos encontrados nos pacientes que apresentaram eventos. As características da população estudada estão listadas na Tabela 1.

Observa-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos itens história familiar de coronariopatia e infarto prévio, mais prevalentes no grupo 2 (p=0,02 e 0,03; respectivamente). As demais características clínicas e angiográficas foram semelhantes entre os grupos. A taxa de sucesso imediato, estenose residual média final e o índice de complicações foram similares entre os grupos.

A análise estatística univariada e multivariada (nesta última foram incluídas todos os parâmetros antropométricos alterados disponíveis, com exceção de relação cintura-quadril) da ocorrência de índices antropométricos alterados e desfechos, na população geral e nas mulheres não demonstrou influência independente das variáveis estudadas sobre a ocorrência de eventos. Já nos homens, circunferência abdominal >90 em análise multivariada (p=0,0498) esteve independentemente relacionada com ocorrência de desfechos. IMC não foi preditor de eventos em nenhum dos sexos. (Tabelas 2, 3 e 4)

Apesar da amostra ser composta de pacientes, na sua maioria, com índices antropométricos anormais, verificamos a ordem de ocorrência de cada medida antropométrica alterada no grupo com desfechos. Desta forma, no Grupo 1, a probabilidade da ocorrência de circunferência abdominal (61,36%), relação cintura-quadril (94,48%) e índice de conicidade (64,29%) anormais é significativamente diferente da probabilidade de anormalidade de IMC (26,30%), com p<0,0001 para todas as combinações (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Neste estudo de pacientes submetidos à ICP com *stent* convencional, observou-se que circunferência abdominal alterada desponta como preditor independente para a ocorrência de desfechos tardios no sub-grupo masculino. IMC não esteve relacionado com melhor ou pior evolução clínica após ICP e não foi preditor de eventos em nenhum dos sexos. O IMC foi, no estudo, o índice antropométrico menos prevalente em pacientes com desfechos. Este estudo, portanto, não revelou a ação de proteção do IMC elevado nos pacientes obesos submetidos à ICP. No entanto, como relata a maioria dos estudos, a circunferência abdominal continua sendo o padrão ouro como preditor de eventos cardíacos e um risco importante para eventos fatais ou não fatais pós ICP.

Vários trabalhos publicados evidenciam a existência de um efeito protetor da obesidade (de acordo com IMC), nos pacientes submetidos à ICP. Assim, Gruberg *et al* (6) relataram menor quantidade de eventos cardíacos em obesos, proteção que permaneceu por até 1 ano após ICP. Ellis *et al* colaboradores, antes do advento dos *stents*, observaram pior evolução intra-hospitalar apenas em portadores de IMC extremos (> 35),

sendo este achado preditor de morte após ICP (20).

Há relatos de maior risco de complicações vasculares nos pacientes portadores de extremos de IMC quando comparados com obesidade moderada, o que reforça a existência do paradoxo da obesidade (21). Estudando pacientes submetidos à ICP primária, *Cadillac, Nikolski et al* observaram relação entre IMC elevado e menor mortalidade (9). Kelly et al demonstraram, avaliando a relação entre IMC e evolução clínica em 1 ano após ICP que IMC elevado estava associado com melhor eficácia e menor sangramento após ICP. Nesta amostra, obtinham vantagem extra os pacientes de elevado IMC randomizados para receber clopidogrel (7). O assim denominado “paradoxo da obesidade” também tem sido observado em pacientes após cirurgia cardíaca (22) e nos portadores de insuficiência cardíaca congestiva (23). O estudo BARI publicou uma melhor evolução de obesos após procedimento em curto prazo no braço de ICP, sem associação com maior mortalidade, em 5 anos (8).

Não há, até o momento, explicação plausível para a proteção paradoxal da obesidade. Maior diâmetro coronariano em obesos, com menor chance de re-estenose (8), influência da idade mais baixa nos obesos estudados, pode ter influenciado na evolução (24), assim como excessiva anticoagulação nos pacientes com maior IMC (6) são possíveis mecanismos que tentam justificar os achados da literatura. Mais recentemente *Rubinstein et al* (25), estudando a severidade da doença arterial coronariana em obesos submetidos a ICP concluíram que obesos tiveram menor prevalência de lesões coronarianas graves, o que também pode explicar melhor evolução neste grupo de pacientes.

Há, no entanto, controvérsia em relação ao assunto. Alguns estudos não evidenciaram efeito protetor da obesidade após intervenção coronariana: dados a partir do estudo TAXUS-IV, com controle angiográfico após ICP com implante de *stent* metálico, mostraram pior evolução em obesos quando comparados a pacientes com IMC normal (26). Sub-análise do estudo ARTS (27), ao observar desfechos em três anos após ICP ou cirurgia cardíaca não verificou relação entre IMC e eventos cardíacos maiores. *Rana et al* (24) não verificaram relação entre síndrome metabólica ou qualquer um de seus componentes (entre eles IMC elevado) e menor ocorrência de desfechos após ICP. *Poston et al* (28), avaliando o impacto da obesidade após ICP (qualidade de vida ou estado de saúde após 12 meses em um grande coorte de pacientes (1631 indivíduos) perceberam que não houve diferença a longo termo no estado de saúde,

qualidade de vida, necessidade de repetidos procedimentos ou sobrevida nas diversas classificações de IMC. Um estudo com 903 pacientes, após angioplastia com *stent* convencional, não encontrou na obesidade proteção contra desfechos após 6 meses do procedimento, quando comparados aos indivíduos com IMC dentro da normalidade (29).

Muito embora índices antropométricos de obesidade central tenham melhor correlação com eventos coronarianos (14), risco coronariano elevado (11) e IAM (13), não há estudos que os correlacionem com evolução após ICP. Na verdade, apesar do IMC ser uma medida simples e conveniente para o diagnóstico de obesidade, é cada vez mais evidente a importância do efeito deletério da obesidade abdominal sobre doença arterial coronariana (10). Comparados ao IMC, a circunferência abdominal, o índice de conicidade e relação cintura-quadril têm se mostrado superiores para identificar adiposidade visceral e, por conseguinte, desordens metabólicas e risco cardiovascular (12). Num estudo de fatores de risco na cidade de São Paulo e no INTERHEART, relação cintura-quadril elevada (tercil intermediário versus inferior) esteve associada independentemente com IAM, o que não ocorreu com IMC alterado (13,14).

Todos estes recentes achados sobre a importância da obesidade central (circunferência abdominal, relação cintura-quadril e índice de conicidade) em detrimento das medidas de obesidade generalizada (IMC), somados com os resultados deste estudo, nos levam a questionar a real existência do paradoxo da obesidade, achado que se baseou apenas no cálculo do IMC. Pesquisas adicionais - sobretudo com número maior de indivíduos alocados - acerca da influência dos índices antropométricos no cenário da cardiologia intervencionista devem ser realizadas para conclusões definitivas sobre o tema.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A maioria das mulheres apresentou obesidade central, o que pode explicar a não significância estatística neste grupo. Por ter ocorrido elevado percentual de anormalidade (94,48%) da relação cintura-quadril na população geral, com ausência de casos no grupo das mulheres de relação cintura-quadril $\leq 0,80$, esta medida antropométrica não foi incluída no modelo de Regressão Logística. O número amostral e o nível limítrofe de significância devem ser levados em conta na interpretação dos resultados, devendo o leitor aguardar estudos maiores para confirmação das hipóteses levantadas.

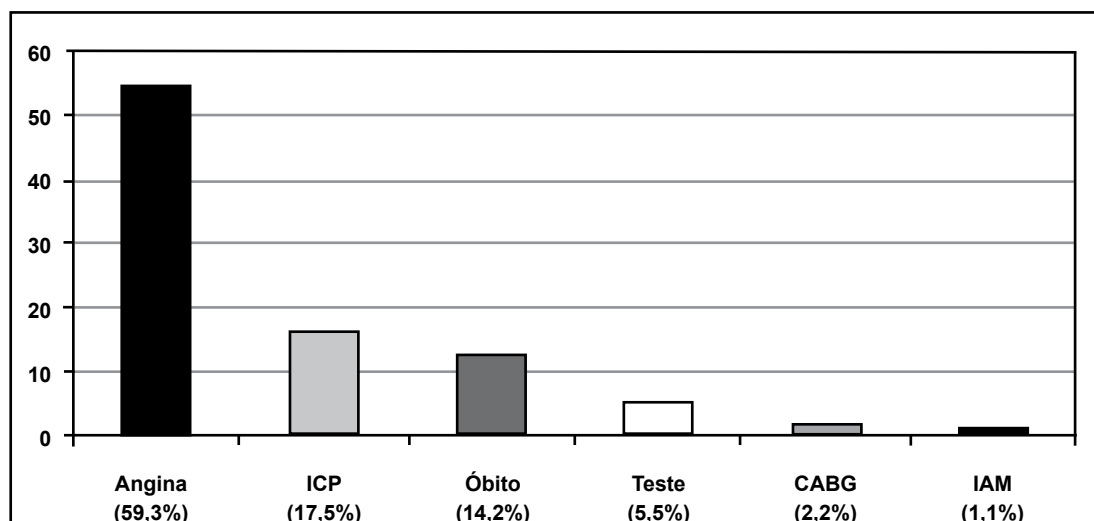


Gráfico 1: Proporção de desfechos encontrados na população estudada.

(ICP= intervenção coronária percutânea, óbito= ocorrência de óbito relacionado à ICO, Teste= teste não invasivo positivo para isquemia, CABG= necessidade de cirurgia cardíaca vaso-relacionada, IAM= infarto agudo do miocárdio).

| | Grupo 1 (com desfecho) n=91 | Grupo 2 (sem desfecho)n=217 | Valor de p |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------|
| Idade | 60,63±11,61 | 62,46±10,82 | 0,1882 |
| Sexo Masculino | 52(57,1%) | 135(62,2%) | 0,4438 |
| Baixa escolaridade | 52(57,1%) | 122(56,2%) | 0,9004 |
| IMC | 27,60±4,71 | 27,54±4,39 | 0,9066 |
| CA | 92,15±13,44 | 92,78±13,06 | 0,7022 |
| Quadril | 93,42±10,06 | 91,34±12,09 | 0,1493 |
| RCQ | 0,99±0,12 | 1,02±0,12 | 0,0764 |
| IC | 1,26±0,12 | 1,26±0,11 | 0,9437 |
| Angina Instável | 26(28,6%) | 60(27,6%) | 0,8898 |
| Angioplastia Primária | 9(9,89%) | 12(5,52%) | 0,2138 |
| HAS | 72(79,1%) | 160(73,7%) | 0,3851 |
| DM | 36(39,6%) | 66(30,4%) | 0,1443 |
| Tabagismo | 20(22,0%) | 45(20,7%) | 0,8785 |
| Sedentarismo | 53(58,2%) | 118(54,4%) | 0,6154 |
| História Familiar | 27(29,7%) | 95(43,8%) | 0,0220 |
| Hipercolesterolemia | 46(50,6%) | 99(45,6%) | 0,4545 |
| IAM prévio | 18(19,8%) | 69(31,8%) | 0,0374 |
| Estresse | 22(24,2%) | 73(33,6%) | 0,1067 |
| ICP DA | 32(39,6%) | 88(40,6%) | 0,8993 |
| Lesão inicial | 86,95±10,62 | 84,49±10,80 | 0,0614 |
| Lesão residual | 2,64±6,12 | 3,63±8,13 | 0,4447 |
| Lesões tipo B2/C | 73(80,2%) | 166(76,5%) | 0,5500 |
| Localização terço inicial | 43(47,2%) | 126(58,1%) | 0,1026 |
| Extensão da lesão(mm) | 16,12±6,06 | 17,03±6,30 | 0,2451 |
| Diâmetro do vaso(mm) | 2,96±0,74 | 2,92±0,47 | 0,6394 |

Tabela 1: Características clínicas e angiográficas dos pacientes estudados. (IMC= índice de massa corpórea, CA=circunferência abdominal, quadril= circunferência de quadril, RCQ= relação cintura/quadril, IC= índice de conicidade, HAS= hipertensão arterial, DM= diabetes melito, ICP DA= angioplastia de artéria descendente anterior, Lesão inicial= diâmetro de lesão obstrutiva pré angioplastia, Lesão residual= diâmetro de lesão obstrutiva pós angioplastia, B2/C= lesão tratada do tipo B2 e C, terço inicial= lesão tratada no terço inicial da artéria)

| Variável | Grupo 1 (com desfecho) n=91 | Grupo 2 (sem desfecho) n=217 | Valor de p univariada | Valor de p multivariada |
|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| IMC ≥ 30 | 23 (25,3%) | 58 (26,7%) | 0,8874 | 0,5219 |
| CA: > 90 masc ; > 80 fem | 59 (64,8%) | 130 (59,9%) | 0,4438 | 0,2744 |
| IC: > 1,25 masc; > 1,18 fem | 60 (65,9%) | 138 (63,6%) | 0,7945 | 0,7972 |

Tabela 2: Análise univariada e multivariada dos índices antropométricos na população geral versus desfechos. (IMC= índice de massa corpórea, CA= circunferência abdominal, IC= índice de conicidade, masc= masculino, fem= feminino)

| Variável | Grupo 1 (com desfecho) n=52 | Grupo 2 (sem desfecho) n=135 | Valor de p univariada | Valor de p multivariada |
|-----------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| IMC ≥ 30 | 15 (28,8%) | 39 (28,9%) | 1 | 0,6989 |
| CA > 90 | 30 (57,7%) | 74 (54,8%) | 0,7453 | 0,0498 |
| IC > 1,25 | 28 (53,8%) | 83 (61,5%) | 0,4065 | 0,1030 |

Tabela 3: Análise univariada e multivariada dos índices antropométricos nos homens versus desfechos. (IMC= índice de massa corpórea, CA= circunferência abdominal, IC= índice de conicidade)

| Variável | Grupo 1 (com desfecho) n=39 | Grupo 2 (sem desfecho) n=82 | Valor de p univariada | Valor de p multivariada |
|------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| IMC ≥ 30 | 8 (20,5%) | 19 (23,2%) | 0,8186 | 0,7011 |
| CA > 80 | 29 (74,4%) | 56 (68,3%) | 0,5314 | 0,5053 |
| IC: > 1,18 | 32 (82,1%) | 55 (67,1%) | 0,1290 | 0,0902 |

Tabela 4: Análise univariada e multivariada dos índices antropométricos nas mulheres versus desfechos. (IMC= índice de massa corpórea, CA= circunferência abdominal, IC= índice de conicidade)

| | | IMC | CA | IC | RCQ |
|-----|-----------------------------------|--------|---------|---------|---------|
| | Percentual de anormalidade | 26,30% | 61,36% | 64,29% | 94,48% |
| IMC | 26,30% | - | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |
| CA | 61,36% | | - | 0,2221 | <0,0001 |
| IC | 64,29% | | | - | <0,0001 |
| RCQ | 94,48% | | | | - |

Tabela 5: Probabilidade de ocorrência de IA anormais no Grupo 1.

CONCLUSÃO

Circunferência abdominal anormal, índice antropométrico que reflete obesidade central, comportou-se como preditor independente de ocorrência de desfechos no sexo masculino desta população pós ICP. IMC elevado não foi preditor de desfechos em nenhum dos sexos e foi o índice antropométrico menos prevalente em pacientes com desfechos, apesar de ainda ser o mais utilizado na literatura mundial.

Referências

- Hubert HB, Feinleid M, McNamara PM, Castel WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the framingham heart study. *Circulation* 1983;67:968-77.
- Coutinho W. Projeto Estimativa dos Custos Atribuídos à Obesidade no Brasil – 2003 – IBGE, **Pesquisa de orçamentos Familiares (POF)**, 2004.
- Guimarães HP, Avezum A, Piegas LS. Obesidade Abdominal e Síndrome Metabólica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2006;1:41-7.
- Harris TB, Ballard-Barbacs R, Madans J, Makuc DM, Feldman JJ. Overweight, weight loss, and risk of coronary artery disease in older women: the NHANES epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1318-27.
- Rana JS, Mittleman MA, Ho KK, Cutlip DE. Obesity and clinical restenosis after coronary stent placement. *Am Heart J*. 2005;150:821-6.
- Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnow EE. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol*. 2002;78:578-84.
- Kelly RV, Hsu A, Topol E, Steinhubl S. The influence of body mass index on outcomes and the benefit of antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2006;18(3):115-9.
- Gurm HS, Whitlow PL, Kip KE. The impact of body mass index on short- and long-term outcomes in patients undergoig coronary revascularization. Insight from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:834-840.
- Nikolski E, Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcehg JE. Impact of the body mass index on outcomes after primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006;151:168-75.
- Sharma AM. Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(suppl.4):S5-7.
- Pitanga FJ, Lessa I. Indicadores antropométricos de obesidade como instrumento de triagem para risco coronariano elevado em adultos na cidade de Salvador-Bahia. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85:26-31.
- Barbosa PJB, Lessa I, Filho, NA, Magalhães LBNC, Araújo J. Critério de obesidade central em população brasileira: impacto sobre a síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87:407-14.
- Avezum A, Piegas LS, Pereira JC. Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo. Uma região desenvolvida em um país em desenvolvimento. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84:206-13.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanans F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438):937-52.
- Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm E, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804-47.
- Levine GN, Chodos AP, Loscalzo J. Restenosis following coronary angioplasty: clinical presentations and therapeutic options. *Clin Cardiol* 1995; 18(12): 693-703.
- Weintraub WS, Ghazzai ZM, Douglas JS Jr, Liberman HA, Morris DC, Cohen CL, King SB 3rd. Long-term follow-up in patients with angiographic restudy after successful angioplasty. *Circulation* 1993; 87(3):831-40.
- Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome by the internatio-

- nal diabetes federation among adults in the U.S. **Diabetes Care**. 2005;28(11):2745-9.
19. Benseñor IM, Latufo PA. Estado atual do tratamento e controle do diabetes melito, da dislipidemia e da hipertensão arterial no Brasil e no mundo. In: **Risco Cardiovascular Global** 2002, São Paulo. Lemos Editorial 35.
 20. Ellis SG, Elliot J, Horrigan M, Raymond RE, Howell G. Low-normal or excessive body mass index: newly identified and powerful risk factors for death and other complications with percutaneous coronary interventions. **Am J Cardiol**. 1996;78:642-6.
 21. Cox, Resnic FS, Popma JJ, Simon DI, Eisenhauer AC, Rogers C. Comparison of the risk of vascular complications associated with femoral and radial access coronary catheterization procedures in obese versus nonobese patients. **Am J Cardiol** 2004; 94(9):1174-7.
 22. Schwann TA, Habib RH, Zacharias A, Parenteau GL, Riordanc J, Durham SJ, Engoren M. Effects of body size on operative, intermediate, and long-term outcomes after coronary artery bypass operation. **Ann Thorac Surg**. 2001;71:530-1.
 23. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, Kosiborod M, Pornay EL, Sokol SI, Bader F, Krumholz HM. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. **Arch Intern Med**. 2005;165(1):55-61.
 24. Rana JL, Monraats PS, Zwinderman AH, de Maat MP, Kastelein NJJ, Doevendans PA et al. Metabolic syndrome and risk of restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. **Diabetes Care**. 2005; 28:873-7.
 25. Rubinstein R, Halon DA, Jaffe R, Shahla J, Lewis BS. Relation between obesity and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. **Am J Cardiol**. 2006;97:1277-80.
 26. Nikolski E, Kosinski E, Mishel GL, Kimmeltiel C, Mc Garry TF Jr, Mehran R et al. Impact of obesity on revascularization and restenosis rates after baremetal and drug eluting stent implantation (from TAXUS IV trial). **Am J Cardiol**. 2005;95:709-15.
 27. Gruberg L, Mercado N, Milo S, Boersma E, Disco C, Vanes et al. Impact of body mass index on the outcome of patients with multivessel disease randomized to either coronary artery bypass grafting or stenting in the ARTS trial: the obesity paradox II? **Am J Cardiol**. 2005; 95:439-44.
 28. Poston WS, Haddock CK, Conard M, Spertus JA. Impact of obesity on disease-specific health status after percutaneous coronary intervention in coronary disease patients. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2004;28(8):1011-7.
 29. Tarastchuk JCE, Guérios EE, Bueno RRL, Andrade PMP, Ultramarí, FT. Influência do Índice de Massa Corpórea na Evolução Tardia Após Intervenção coronária percutânea. **Rev Bras Cardiol Invas**. 2006;14(3)1-5

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:
 José Carlos Estival Tarastchuk
 Rua Augusto Stelfeld 1908, Bigorrihlo
 Curitiba-PR
 CEP: 80730-150

Recebido em: 07-01-2008

Revisado em: 14-01-2008

Aceito em: 22-01-2008

ARTIGO ORIGINAL

INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS E NO CONTEÚDO DO GLICOGÊNIO RENAL EM RATOS DIABÉTICOS

INFLUENCE OF PHYSICAL EXERCISE ON METABOLIC PARAMETERS AND RENAL GLYCOGEN CONTENTS IN DIABETIC RATS

CIRVAL CORREIA DE ALMEIDA JUNIOR*
JOSÉ ALEXANDRE CURIACOS DE ALMEIDA LEME*
RAFAEL FERNANDO SILVEIRA*
RICARDO JOSÉ GOMES*
MARIA ALICE ROSTOM DE MELLO*
ELIETE LUCIANO*

Descritores: Diabetes Mellitus, Atividade Física, Hiperglicemia, Nefropatia
Keywords: Diabetes Mellitus, Physical Activity, Hyperglycemia, Nephropathy

Resumo

Entre as complicações do Diabetes Mellitus estão as nefropatias associadas ao acometimento do glomérulo e alteração tubular. Sabe-se que o exercício físico promove adaptações benéficas estruturais e funcionais. O objetivo deste trabalho foi investigar parâmetros metabólicos e o conteúdo do glicogênio tubular renal em ratos diabéticos aloxânicos sedentários e treinados. Ratos Wistar foram distribuídos nos seguintes grupos: controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS), diabético treinado (DT). O protocolo de treinamento físico consistiu de natação com carga equivalente a 5% do peso corporal, 1 hora/dia, 5 vezes/semana, durante 8 semanas. Durante o período experimental foram coletados semanalmente o peso e a ingestão de água dos animais. Ao final do período experimental os ratos foram sacrificados, sendo retiradas amostras de sangue para análise de hematócrito, glicose e insulina. Foram coletadas amostras do músculo gastrocnêmio, para avaliação do conteúdo de glicogênio, e do rim para avaliação do glicogênio, proteína e DNA. O treinamento físico reduziu a glicemia dos animais diabéticos. A insulinemia foi diminuída nos animais diabéticos. Houve aumento da concentração de glicogênio no músculo gastrocnêmio dos animais diabéticos submetidos ao treinamento, quando comparados aos sedentários, o que comprovou melhora da resistência insulínica muscular. No rim foi observado aumento das concentrações de glicogênio entre os animais diabéticos que foram reduzidas pelo treinamento físico. Não foram encontradas diferenças significativas para proteínas, DNA e razão proteína/DNA renal. Portanto o treinamento físico pode alterar parâmetros metabólicos e o glicogênio renal em ratos diabéticos. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 845-848.**

Abstract

The diabetes mellitus is a chronic disease characterized by biochemical changes related to deficiency of insulin. Regular physical exercise activity promotes useful structural and functional changes in organs like kidney, muscle, retina and nerves. The purpose of this study was to investigate possible metabolic and renal glycogen content changes in sedentary and trained rats. The rats were distributed into sedentary control (SC), trained control (TC), sedentary diabetic (SD) and trained diabetic (TD) groups. The exercise program consisted of swimming 1 h/day, 5 days/week for 8 weeks, supporting a load of 5% of their body weight. During the experimental period, rats weight and water ingestion were weekly collected. At the end of ex-

perimental period the rats were sacrificed and blood samples were collected for glucose and insulin analysis. Samples of the gastrocnemius muscle were excised for evaluation of glycogen content; and of the kidney to evaluate the glycogen, protein and DNA concentrations and protein/DNA ratio. Diabetes increased serum glucose and decreased serum insulin. Physical training increased glycogen levels in gastrocnemius when compared to sedentary groups. In the kidney, there was an increase in glycogen concentrations in diabetic animals, which was attenuated by physical training. Protein and DNA were unchanged. Therefore, exercise may improve serum glucose and kidney glycogen concentrations in diabetic rats. **Endocrinol diabetes clin exp 2008; 845-848.**

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é uma síndrome de etiologia múltipla causada pela falta de insulina e/ou resistência à sua ação que resulta em hiperglicemia, distúrbios do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas (1,2), podendo advir complicações agudas e crônicas (3) como dano, disfunção ou deficiência de vários órgãos, especialmente retina, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (4).

A função renal em portadores de diabetes é caracterizada por determinadas alterações metabólicas. Rins de ratos diabéticos aloxânicos apresentam aumento na concentração de glicose, glicose-6-fosfato e enzimas relacionadas ao metabolismo de glicose (hexoquinase e glicogênio sintetase), sugerindo o aumento da utilização de glicose renal (6). Também foi comprovado em rins de diabéticos tipo 1 além do espessamento de membrana basal; hipertrofia renal, acúmulo de glicogênio ou aumento na formação do material glicoprotéico em túbulos renais proporcional à glicemia plasmática (5). A glicosilação não enzimática com acúmulos dos AGES (*advanced glycated end products*) estímulo via PKC (*protein kinase C*) e estímulo via polióis, poderia explicar o dano glomerular e da matriz extra celular (5,6). Portanto, a hiperglicemia crônica é um fator necessário e importante para o desenvolvimento da glomerulopatia e tubulopatia diabética (7).

A atividade física é promotora de diversas adaptações no organismo, particularmente na melhora da ação insulínica com conseqüente controle metabólico, altamente benéfica, ao portador de diabetes. A insulina e o exercício físico têm efeitos similares estimulando a translocação dos transportadores de glicose do músculo esquelético (GLUT4); contudo, estes efeitos ocorrem por diferentes vias, sendo que, mesmo na ausência de insulina, a atividade contrátil muscular (exercício físico) é

*Departamento de Educação Física, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Rio Claro-SP.
E-mail: zecuriacos@terra.com.br

capaz de estimular a translocação de GLUT4 (8).

Além do efeito agudo do exercício no transporte de glicose a prática crônica de exercício físico promove aumento na sensibilidade e responsividade à insulina. O aumento na sensibilidade à insulina resulta em deslocamento da curva dose-resposta, tornando necessária menor concentração de insulina para alcançar 50% da resposta máxima de transporte de glicose para os tecidos insulino-dependentes estimulando a translocação dos GLUTs 4 para a superfície celular em resposta ao estímulo da insulina. Além disso, ocorre *up regulation* entre insulina e seu receptor (IR) (9). Luciano *et al.* (10) mostraram ainda que o aumento da fosforilação do substrato do receptor de insulina (IRS) e aumento da atividade da PI3-quinase causados pelo treinamento físico induzem melhora na responsividade à insulina. As ações do treinamento físico no controle de nefropatias relacionadas ao diabetes têm despertado o interesse da comunidade científica, já que poucos estudos abordaram esta relação (11).

Desta forma, o presente estudo teve como objetivo investigar parâmetros metabólicos e o conteúdo do glicogênio tubular renal em ratos diabéticos aloxânicos sedentários e treinados.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados ratos adultos da linhagem *Wistar*, provenientes do Biotério Central da UNESP – *Campus* de Botucatu e mantidos no Biotério do Laboratório de Biodinâmica do Departamento de Educação Física, Instituto de Biociências da UNESP – *Campus* de Rio Claro. Os animais foram alojados em gaiolas de polietileno (5 ratos por gaiola), mantidos à temperatura ambiente de 25° C e fotoperíodo de 12 horas de claro/12 horas de escuro e alimentados com ração balanceada padrão Purina® e água *ad libitum*. O experimento foi realizado de acordo com a legislação brasileira corrente e as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Indução do diabetes e delimitação experimental

Para indução do diabetes experimental, os ratos foram anestesiados com éter etílico e em seguida, receberam aloxana monoidratada Sigma (32 mg/kg de peso corporal) dissolvida em tampão citrato 0,01M, pH 4,5. Os ratos que não se tornaram diabéticos (glicemia de jejum <6.9 mmol/L - <125mg/dl) ou no quais a glicemia tornou-se demasiadamente alta (>35.5 mmol/L - > 600mg/dl) foram excluídos do estudo.

Na divisão de grupos, 24 animais foram divididos em 4 gaiolas com 6 ratos por grupo distribuídos da seguinte forma: Controle Sedentário (CS) - ratos saudáveis que não realizaram exercícios físicos; Controle Treinado (CT) - ratos saudáveis que realizaram um protocolo de exercícios físicos; Diabéticos Sedentários (DS) - ratos diabéticos aloxânicos que não realizaram exercícios físicos e Diabéticos Treinados (DT) - ratos diabéticos aloxânicos que realizaram o mesmo protocolo de exercícios físicos do grupo CT. (12 e 13)

Protocolo de treinamento

Após prévia adaptação dos animais à água, estes foram submetidos à natação por 60 minutos diários, 5 dias por semana, durante 8 semanas consecutivas, com uma sobrecarga equivalente à 5% do peso corporal, acoplada ao tórax dos ani-

mais. As sessões de natação foram realizadas em recipiente de 100 cm de comprimento, 70 cm de largura e 60 cm de altura, com a temperatura da água mantida em 31° C ± 1° C, durante a realização do exercício.

Avaliações prévias ao sacrifício dos animais

Durante o período experimental, o peso corporal e a ingestão hídrica foram registrados semanalmente para fins de posterior análise.

Avaliações após o sacrifício dos animais

Ao final do período experimental, os ratos foram mantidos em repouso por 48 horas, e sacrificados em guilhotina sem jejum prévio. Amostras de sangue foram coletadas e centrifugadas para determinação dos seguintes parâmetros:

- Hematócrito: centrifugado para micro-hematócrito;
- Glicemia: a glicose foi determinada pelo método enzimático colorimétrico da glicose oxidase-peroxidase (14);
- Insulinemia: Foi determinada pelo método de radioimunoensaio (RIA) - *Kit Coat-A-Count da Diagnostic Products Corporation* (DPC) de fase sólida;
- Avaliações teciduais: Amostras do músculo gastrocnêmio e do rim foram coletadas e o conteúdo de glicogênio foi analisado pelo método colorimétrico e leitura em espectrofotômetro pelo método do fenol em meio ácido descrito por Dubois *et al.* (15). Amostras do rim foram analisadas por método colorimétrico e lidas em espectrofotômetro para determinação de proteína e DNA pelo método proposto por Lowry *et al.* (16).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram avaliados estatisticamente por meio da análise de variância (ANOVA) *two-way*, com aplicação do teste "*post-hoc*" de *Bonferroni*, com nível de significância estabelecido em 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

A média dos valores de massa corporal apresentou redução dos valores deste parâmetro nos grupos CT, DS e DT comparados ao CS. Os animais diabéticos apresentaram aumento na média da ingestão hídrica diária, o que não aconteceu com os animais diabéticos treinados (tabela 1).

Os valores séricos após o sacrifício estão representados na tabela 2. A glicemia estava significativamente aumentada nos animais diabéticos (média 22.5mMol/l – 400mg/dl), sendo que o treinamento físico reduziu a hiperglicemia nos animais diabéticos treinados, sem, no entanto, normalizá-la (média 14.1mMol/l – 260mg/dl).

Os animais diabéticos submetidos ao treinamento físico apresentaram valores aumentados de glicogênio no músculo gastrocnêmio comparado ao grupo de diabéticos sedentários (figura 1).

Os animais diabéticos apresentaram valores aumentados de glicogênio renal comparado aos dos grupos controle. O treinamento físico reduziu os valores deste parâmetro nos túbulos renais dos animais diabéticos (figura 2).

A tabela 3 mostra que não foram encontradas diferenças significativas nos valores de proteína, DNA e proteína/DNA renal entre os grupos estudados.

Tabela 1. Média da massa corporal (g) e média da ingestão hídrica diária (ml/kg/rato) dos animais pertencentes aos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT) durante as 8 semanas de período experimental

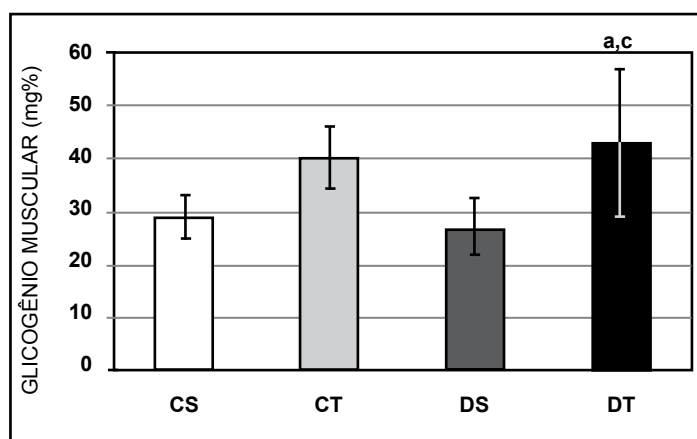
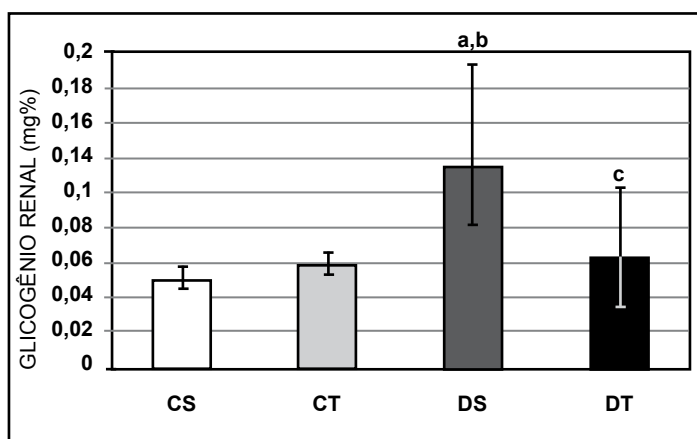
| Grupos | CS | CT | DS | DT |
|--|------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Parâmetros | | | | |
| Massa corporal (g) | 407.8±29.8 | 359.2±18.2 ^a | 328±16.8 ^a | 361.3±14.7 ^a |
| Ingestão hídrica diária (g/kg/rato) | 133.9±18.7 | 130.1±62.1 | 586.7±142.8 ^{a,b} | 420.9±58.1 ^{a,b,c} |

Resultados expressos como média ± desvio padrão. a.# de CS; b.# de CT; c.# de DS. ANOVA *two-way* ($p < 0,05$).

Tabela 2. Glicemia (mM), insulinemia (uU/ml) e hematócrito (%) dos animais pertencentes aos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT) ao final das 8 semanas de período experimental

| Grupos | CS | CT | DS | DT |
|----------------------------|-----------|----------|-------------------------|---------------------------|
| Parâmetros | | | | |
| Glicemia (mM) | 6.2±0.7 | 6.4±1 | 22.5±3.7 ^{a,b} | 14.1±6.8 ^{a,b,c} |
| Insulinemia (uU/ml) | 0.51±0.18 | 0.53±0.3 | 0.14±0.1 ^{a,b} | 0.16±0.1 ^{a,b} |
| Hematócrito (%) | 48±2 | 51±4 | 51±2.7 | 51±2.8 |

Resultados expressos como média ± desvio padrão. a.# de CS; b.# de CT; c.# de DS. ANOVA two-way (p<0,05).

Figura 1. Glicogênio do músculo gastrocnêmio (mg%) dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT) ao final das 8 semanas de período experimental. a.# de CS; c.# de DS. Valores expressos como média ± desvio padrão, ANOVA two-way (p<0,05).**Figura 2.** Glicogênio renal (mg%) dos animais dos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT) ao final das 8 semanas de período experimental. a.# de CS; b.# de CT; c.# de DS. Valores expressos como média ± desvio padrão, ANOVA two-way (p<0,05).**Tabela 3.** Valores de proteínas (mg%), DNA e razão proteína/DNA dos rins dos animais pertencentes aos grupos controle sedentário (CS), controle treinado (CT), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT) ao final das 8 semanas de período experimental.

| Grupos | CS | CT | DS | DT |
|---------------------------------|------------|-----------|------------|-------------|
| Parâmetros | | | | |
| Proteínas renais (mg%) | 6±0,5 | 5,7±0,7 | 5,4±0,7 | 4,9±0,8 |
| DNA renal (mg%) | 0,05±0,009 | 0,05±0,01 | 0,038±0,01 | 0,035±0,008 |
| Razão Proteína/DNA renal | 126±20 | 119±32 | 139±16 | 138±13 |

Valores expressos como média ± desvio padrão, ANOVA two-way (p<0,05).

DISCUSSÃO

O *Diabetes Mellitus* (DM) promove alterações metabólicas, além de degenerações em diversos tecidos, como o renal. A atividade física regular, por outro lado, é reconhecida como importante fator de prevenção e tratamento de doenças crônicas. A inclusão da prática de exercícios no tratamento do diabetes mellitus acarreta ajustes metabólicos que favorecem o portador de diabetes ou, em parte, minimizam as complicações da doença (17).

Conforme esperado, a indução do diabetes por meio da aloxana no presente estudo elevou significativamente as concentrações séricas de glicose. Este fato está relacionado à destruição das células β das ilhotas de Langerhans que produzem e secretam a insulina (18), o que leva ao quadro de hipoinsulinemia encontrado nos animais diabéticos do estudo.

A insulina é secretada após o transporte de glicose para o interior das células beta pancreáticas pelos Glut 2, onde é fosforilado à glicose-6-fosfato pelas enzimas hexoquinase I e IV seqüenciando uma série de reações que culminam em aumento do influxo de cálcio e despolarização suplementar da membrana plasmática, desencadeando o processo exocitótico (19,20). A regulação glicêmica inicia na primeira fase de secreção insulínica, induzida pelo alimento, o que reduz a produção hepática de glicose. A segunda fase de secreção insulínica, aumenta a captação periférica da glicose, principalmente no músculo e nos adipócitos (21).

O exercício físico induz um rápido aumento na taxa de absorção de glicose durante a contração dos músculos esqueléticos. O reforço da capacidade de transporte de glicose na membrana é causado por um recrutamento de transportadores de glicose (GLUT4) do sarcolema e túbulos-T (22).

Na contração muscular, ocorre um aumento da atividade da enzima MAP quinase e proteína quinase ativa (AMPK), além do aumento da concentração de cálcio e óxido nítrico (NO), que promovem a translocação das vesículas contendo GLUT-4 até a membrana plasmática, para o transporte de glicose para o interior da célula (8). O exercício físico potencializa o efeito da insulina na fosforilação do substrato do receptor de insulina-2 (IRS-2) aumentando, por consequência, a atividade da fosfatidilinositol 3 quinase (PI3K) (23). Outros fatores que podem contribuir são o aumento da densidade capilar, aumento das fibras musculares mais sensíveis à ação insulínica, possíveis alterações na composição de fosfolípidos do sarcolema, aumento na atividade de enzimas glicolíticas e oxidativas e aumento na atividade da glicogênio-sintetase (8). Os dados deste estudo corroboram com resultados encontrados em estudos anteriores, com relação à diminuição dos valores glicêmicos em animais diabéticos treinados (12,13).

Os valores do hematócrito, também, não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, sugerindo não haver estado de desidratação nos animais estudados o que poderia interferir nos demais resultados (24).

Houve perda de peso nos CT em relação aos sedentários em virtude do exercício físico. A redução glicêmica nos DT, levou a um aumento de peso (apesar do exercício) em comparação com os DS (estes em hiperglicemia importante). A hiperglicemia, sob situação de hipoinsulinismo, causa perda de peso, também, às custas de diminuição da massa magra pela redução da síntese proteica muscular promovida pela insulina (25,26). Os animais diabéticos apresentaram polidipsia, que foi amenizada nos animais diabéticos submetidos ao treinamento físico.

No presente experimento, houve aumento significativo nos valores de glicogênio do músculo gastrocnêmio dos animais diabéticos submetidos ao treinamento, quando comparados aos sedentários. Em intensidades moderadas e prolongadas (60-75% VO₂máx), o glicogênio muscular é a principal fonte de carboidratos (27). Estudos mostraram que o treinamento físico aeróbio aumenta a síntese e os teores de glicogênio muscular

(28). O aumento das reservas musculares de glicogênio está relacionado com a maior ativação da enzima glicogênio sintase, frente ao exercício físico, devido ao aumento da captação da glicose pelo músculo, insulino - induzida. Este fato, corrobora com estudos que demonstram que o exercício físico diminui a resistência muscular à ação da insulina (29). Com relação ao músculo gastrocnêmio, o protocolo de treinamento utilizado no estudo foi eficaz em induzir aumento das reservas de glicogênio nos ratos controles e diabéticos, o que pode explicar a diminuição da glicemia nos animais diabéticos submetidos ao treinamento físico.

Foram analisados o glicogênio, proteína e DNA do rim visto que este foi o principal órgão estudado. Nos animais diabéticos houve aumento das concentrações de glicogênio renal enquanto que os DT apresentaram redução significativa do acúmulo do glicogênio em túbulos renais. Recentes dados da literatura revelam o esforço para esclarecer melhor a relação entre hiperglicemia, acúmulo renal de glicogênio e tubulopatia diabética (30-32).

Uma importante alteração morfológica renal, associada à hiperglicemia é o acúmulo elevado de glicogênio em túbulos distais renais (30). Considerando que as células dos túbulos renais não são sensíveis à insulina, quanto mais elevado o nível glicêmico, maior a possibilidade de síntese do glicogênio. Esses dados reforçam as observações de outros autores de que, sem tratamento do diabetes, o glicogênio acumula-se nos túbulos renais e que a hiperglicemia prolongada é a única força motriz para este fenômeno (31). *Cammisotto* e colaboradores (32) demonstraram que nas células dos tubos distais, o diabetes causa aumento da glicose-6-fosfato, um ativador alostérico da glicogênio sintase. Além disso, a hiperglicemia altera a regulação da glicogênio sintase pela AMPK, o que explica o aumento dos depósitos de glicogênio. A interferência do treinamento físico na prevenção das complicações diabéticas é clássica, mas ocorre escassez de estudos quando se refere a interferência deste na tubulopatia diabética (31,32). A redução do glicogênio renal em animais diabéticos treinados pode contribuir para o esclarecimento da prevenção dos efeitos deletérios do diabetes nos rins de seus portadores (31).

O tamanho ou área celular pode ser estimado pela razão proteína/DNA como indicador de hipertrofia tecidual (33). Desta forma, foram utilizadas as análises de proteína e DNA e realizado o cálculo da razão proteína/DNA. Contudo, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos estudados em nenhum destes parâmetros. Na fase inicial do diabetes, antes do início de novas complicações, pode ocorrer aumento do tamanho e da taxa de filtração glomerular do rim (34). Em seguida, ocorre hipertrofia do tecido que contribui para o estresse oxidativo celular, e pode preceder a perturbação das espécies reativas de oxigênio (ROS) dos percursos glicolíticos. Este aumento da taxa de crescimento promove hiperfiltração, que associado ao fenótipo hipertrófico desencadeado pela hiperglicemia, induz danos celulares e progressão das complicações diabéticas (35,36). Contudo, após 8 semanas de diabetes, este modelo experimental de diabetes não demonstrou hipertrofia renal através da análise e cálculo da razão proteína/DNA, talvez pelo curto tempo do experimento.

CONCLUSÃO

Desta forma, neste estudo, o diabetes *mellitus* aloxânico induziu hiperglicemia e aumento da deposição do glicogênio renal. O treinamento físico aeróbio moderado realizado durante 8 semanas em meio líquido e com sobrecarga de 5% pode diminuir os valores séricos de glicose e reduzir os valores de glicogênio renal em túbulos renais de ratos diabéticos. Mais estudos são necessários para esclarecer melhor a relação entre hiperglicemia, acúmulo renal de glicogênio e tubulopatia diabética e a comprovação da melhora desta alteração renal, através da realização de exercícios moderados aeróbicos em diabéticos.

Referências

1. Tsai E.B, Sherry N.A, Palmer J.P, Herold K.C. The rise and fall of insulin secretion in type 1 diabetes mellitus. **Diabetologia** 2006;49(2):261-70.
2. Paiva C, Novos critérios de diagnóstico e classificação da diabetes mellitus. **Medicina Interna** 2001;7: 4.
3. Oliveira J.E.P, Milech A, **Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar**. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.
4. American Diabetes Association, Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care** 2008; 31(1):S12-S54.
5. Iannello S, Milazzo P, Bordonaro F, Belfiore F, Effect of in vitro glucose and diabetic hyperglycemia on mouse kidney protein synthesis: relevance to diabetic microangiopathy. **Medscape General Medicine** 2005; 7;7(3):1.
6. Meyer C, Tolias A, Platanisiotis D, Stumvoll M, Vlachos L, Mitrakou A, Increased renal glucose metabolism in Type 1 diabetes mellitus. **Diabetic Medicine** 2005;22:453-9.
7. Zhang W, Khanna P, Chan L.L, Campbell G, Ansari N.H, Diabetes-Induced Apoptosis in Rat Kidney. **Biochemical and Molecular Medicine** 1997;(61):58-62.
8. Jessen N, Goodyear L.J, Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology* 2005; 99:330-7.
9. Holloszy J.O, Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. **J App Physiol** 2005 99:338-343.
10. Luciano E, Carneiro E.M, Reis M.A.B et al. Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3- Kinase/Akt-1 pathway. **European Journal of Endocrinology** 2002;147:149-157.
11. Albright AL, Mahan JD, Ward KM, Sherman WM, Roehrig KL, Kirby TE. Diabetic nephropathy in an aerobically trained rat model of diabetes. **Med Sci Sports Exerc.** 1995;27(9):1270-7.
12. Gomes R.J, Caetano F.H, De Mello M.A.R, Luciano E. Effects of chronic exercise on growth factors in diabetic rats. **Journal of Exercise Physiology** 2005; 8:16-23.
13. Leme J.A.C.A, Gomes R.J, Mello M.A.R, Luciano E, Effects of short-term physical training on the liver IGF-I in diabetic rats, **Growth Factors** 2007;25(1): 9-14.
14. Henry R.J, Cannon D.C, Winkelman J, *Clinical chemistry, principles and techniques*, 2nd ed. New York: Harper and Row Publishers Inc 1974.
15. Dubois B, Gilles K.A, Hamilton J.K, Rebers P.A. Colorimetric method for determination of sugar and related substances. **Analytical Chemistry** 1956; 28:350-6.
16. Lowry O.H, Rosebrough N.J, Farr A.L, Randall R.J, Protein measurement with the folinphenol reagent. **Journal of Biological Chemistry** 1951;193(1):265.
17. American Diabetes Association, Position Statement: diabetes mellitus and exercise. **Diabetes Care** 2006; 25:S64-S68.
18. Lenzen S, The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. **Diabetologia.** 2008; 51:216-26.
19. Boschero A.C, Acoplamento excitação-secreção nas células B pancreáticas. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1996;40:149-55.
20. Haber, Esther P.; Curi, Rui; Carvalho, Carla R.O.; Carpinelli, Angelo R. Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001; 45(3):219-227.
21. Cross D.A, Alessi D.R, Cohen P, Andjelkovich M, Hemming B.A, Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. **Nature** 1995; 378 (6559):785-789.
22. Richter E.A, Derave W, Wojtaszewski J.F.P, Glucose, exercise and insulin: emerging concepts. **The Journal of Physiology** 2001; 535:313-22.
23. Howlett K.F, Sakamoto K, Hirshman M.F, Aschenbach W.G, Dow M, White M.F, Goodyear L.J, Insulin signaling after exercise in insulin receptor substrate-2-deficient mice. **Diabetes** 2002;51(2):479-483.
24. Abrass C.K, Diabetic Proteinuria. **American Journal Nephrology** 1984; 4:337-46.
25. American Diabetes Association Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care** 2006; 29, S43-S48.
26. Guyton A.C, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1996 p. 291-386, 883-894.
27. Francischi R.P, Pereira L.O, Lancha Junior A.H, Exercício, comportamento alimentar e obesidade: revisão dos efeitos sobre a composição corporal e parâmetros metabólicos. **Revista Paulista de Educação Física** 2001;15(2):117-40.
28. Gobatto C.A, Sibuya C.Y, Kokubun E, Mello M.A.R, Muscle glycolytic flux of malnourished, recovered and exercise trained rats. **Medicine & Science in Sports & Exercise** 2001;29:5.
29. Ryder J.W, Chibalin A.V, Zierath J.R. Intracellular mechanisms underlying increases in glucose uptake in response to insulin or exercise in skeletal muscle. **Acta Physiol Scand.** 2001;171(3):249-57
30. Kang J, Dai X.S, Yu T.B, Wen B, Yang Z.W. Glycogen accumulation in renal tubules, a key morphological change in the diabetic rat kidney. **Acta Diabetologica** 2005;42(2):110-6.
31. Nannipieri M, Lanfranchi A, Santerini D, Catalano C, Van De Werve G, Ferrannini E. Influence of long-term diabetes on renal glycogen metabolism in the rat. **Nephron** 2001;87(1), 50-7.
32. Cammisotto P.G, Londono I, Gingras D, Bendayan M. Control of glycogen synthase through adipor1-ampk pathway in renal distal tubules of normal and diabetic rats. **Am J Physiol Renal Physiol.** 2008; 294: F881-F889.
33. Barroso J.B, Peragón P, Contreras-Jurado C, et al. Impact of starvation-refeeding on kinetics and protein expression of trout liver NADPH-production systems. **Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol** 1998; 274:1578-1587.
34. Satriano J, Vallon V. Primary kidney growth and its consequences at the onset of diabetes mellitus. **Amino Acids** 2006;31(1):1-9.
35. Faria J.B.L. Atualização em fisiologia e fisiopatologia: patogênese da nefropatia diabética. **Jornal Brasileiro de Nefrologia** 2001; 23(2):121-9.
36. Satriano J. Kidney growth, hypertrophy and the unifying mechanism of diabetic complications. **Amino Acids** 2007; 33(2): 331-9.

Conflito de interesse: nada a declarar

Endereço para correspondência:
José Alexandre Curiacos de Almeida Leme
Av. Armando Salles de Oliveira, n 1574, ap.72
Piracicaba, São Paulo, Brasil
CEP 13400-000

Recebido em: 30-3-2008
Revisado em: 01-04-2008
Aceito em: 10-04-2008

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

As normas de publicação da revista *Endocrinologia & Diabetes – Clínica e Experimental* seguem o *International Committee 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.