



ISSN 1517-6932

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 10 - NÚMERO 1

MARÇO / 2010



Obesidade cada vez mais um paradoxo


NOVO - para pacientes com diabetes tipo 2

O PRIMEIRO de uma NOVA CLASSE de hipoglicemiantes orais que inibem a DPP-4 e potencializam as incretinas


NOVO
Uma vez ao dia
Januvia[®]
(fosfato de sitagliptina), MSD


Potencializa Incretinas para um Controle Glicêmico Fisiológico




 Ao inibir a enzima DPP-4, **JANUVIA** aumenta os níveis de incretinas ativas potencializando a resposta fisiológica natural à hiperglicemia¹

Em estudos clínicos fase III que envolveram pacientes com diabetes tipo 2*

 **JANUVIA** reduziu significativamente a HbA_{1c} ($p < 0,001$) ao diminuir de modo substancial os níveis plasmáticos de glicose pós-prandial e de jejum¹

 **JANUVIA** demonstrou perfil de segurança e tolerabilidade semelhante ao do placebo em estudos clínicos¹

- Não causou ganho de peso em comparação com o placebo¹
- A incidência global de hipoglicemia foi semelhante à observada com o placebo¹

 **JANUVIA**: comodidade posológica - apenas um comprimido de 100 mg uma vez ao dia

Referência bibliográfica: 1. Dados do arquivo, MSD Brasil.

Nota: antes de prescrever, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) completa para informações detalhadas sobre o produto.

DPP-4= Dipeptidil peptidase-4

* Dois estudos multicêntricos, duplo-cego, randomizados, de grupos paralelos e controlados com placebo que envolveram pacientes com diabetes tipo 2 avaliaram o perfil de segurança e a eficácia de JANUVIA em pacientes que não obtiveram controle adequado com dieta e exercício. Foi permitido tratamento de resgate com metformina. Os dados demonstrados são do final do período duplo-cego de 18 e 24 semanas ($n=321$ e 741 , respectivamente).

INDICAÇÕES: Monoterapia: JANUVIA é indicado como adjuvante à dieta e à prática de exercício para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Terapia Combinada: JANUVIA também é indicado para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 para melhorar o controle glicêmico em combinação com a metformina ou com um agonista de PPARY (por exemplo, glimepiridona) quando a dieta e os exercícios, além do agente único, não proporcionam controle glicêmico adequado. **CONTRA-INDICAÇÕES:** JANUVIA é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos seus componentes. **ADVERTÊNCIAS:** Condição: JANUVIA não deve ser utilizado por pacientes com diabetes tipo 1 ou para o tratamento de cetose/diabetes diabética. **Precauções:** em estudos clínicos de JANUVIA como monoterapia e JANUVIA como parte do tratamento combinado com a metformina ou a pioglitazone, as taxas de hipoglicemia relatadas com JANUVIA foram semelhantes às observadas em pacientes que receberam placebo. O uso de JANUVIA em combinação com medicamentos que habitualmente causam hipoglicemia, como as sulfonilúreas ou a insulina, ainda não foi adequadamente estudado. **Insuficiência Renal:** recomenda-se ajuste posológico para pacientes com insuficiência renal moderada ou grave e para pacientes com IRT que requerem hemodiálise (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO, Pacientes com Insuficiência Renal**). **Gravidez:** este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não existem estudos adequados e bem controlados conclusivos em mulheres grávidas; portanto, não se conhece a segurança de JANUVIA nessa população. O uso de JANUVIA, assim como o de outros agentes hipoglicemiantes orais, não é recomendado na gravidez. **Lactação:** a sitagliptina é secretada no leite de ratos lactantes. Não se sabe se a sitagliptina é secretada no leite humano; portanto, JANUVIA não deve ser utilizado por uma mulher que esteja amamentando. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** nos estudos de interação medicamentosas e nos estudos clínicos, a sitagliptina não exerceu efeitos clinicamente significativos na farmacocinética dos seguintes fármacos: metformina, pioglitazone, glibenclâmida, simvastatina, sertralina e anticoncepcionais orais (noretindrone ou etinodiol). Os pacientes em tratamento com digoxina devem ser monitorados de forma apropriada. Não é recomendado ajuste posológico de digoxina ou de JANUVIA. Não é recomendado ajuste posológico de JANUVIA quando co-administrado com a ciclosporina ou outros inibidores da glicosiltransferase (por exemplo, ciclosporina); em um estudo, a ciclosporina demonstrou alterar de forma modesta, clinicamente não significativa, a farmacocinética da sitagliptina. Em uma análise de farmacocinética populacional dos estudos fase I e II, foram avaliados 93 medicamentos concomitantes, aproximadamente metade dos quais eliminados predominantemente por via renal, e os resultados sugeriram que a sitagliptina provavelmente não seja suscetível a interações com outros medicamentos. **REAÇÕES ADVERSAS: ATENÇÃO:** este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso informe a seu médico. JANUVIA foi geralmente bem tolerado nos estudos clínicos controlados tanto em monoterapia como em tratamento combinado, e a incidência global de eventos adversos foi semelhante à relatada com o placebo. A descontinuação do tratamento por eventos adversos clínicos também foi semelhante à observada com o placebo. Em quatro estudos controlados com placebo, três de 24 semanas e um de 18 semanas de duração, 1.082 pacientes receberam 100 mg/dia de JANUVIA e 778 pacientes receberam placebo (dos dois estudos também incluíram 456 pacientes que receberam 200 mg/dia de JANUVIA, duas vezes a dose recomendada). Não foram relatadas reações adversas relacionadas ao medicamento que tenham ocorrido a uma incidência $\geq 1\%$ em pacientes que receberam JANUVIA. A incidência global de hipoglicemia em pacientes que receberam JANUVIA foi semelhante à observada com o placebo, com exceção da incidência mais alta de náuseas com a dose de 200 mg/dia abdominal (100 mg de JANUVIA, 3,3%; 200 mg de JANUVIA, 1,3%; placebo, 2,1%), náuseas (1,4%, 2,9%, 0,6%), vômitos (0,8%, 0,7%, 0,9%) e diarreia (3,0%, 2,8%, 2,3%). **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:** a dose recomendada de JANUVIA é de 100 mg em dose única diária como monoterapia ou em tratamento combinado com metformina ou um agonista de PPARY (por exemplo, glimepiridona). JANUVIA pode ser tomado com ou sem alimentos. **Pacientes com Insuficiência Renal:** para pacientes com insuficiência renal leve (clearance de creatinina [CrCl] ≥ 50 ml/min, correspondendo aproximadamente a níveis séricos de creatinina $>1,7$ a $\leq 3,0$ mg/dl em homens e $>1,7$ a $\leq 2,5$ mg/dl em mulheres), a posologia de JANUVIA é de 25 mg em dose única diária. Para pacientes com insuficiência renal moderada (CrCl 30 a <50 ml/min, correspondendo aproximadamente a níveis séricos de creatinina $>3,0$ mg/dl em homens e $>2,5$ mg/dl em mulheres) ou com IRT que requerem hemodiálise, a dose de JANUVIA é de 25 mg em dose única diária. Para pacientes com insuficiência renal grave (CrCl <30 ml/min, correspondendo aproximadamente a níveis séricos de creatinina $>3,0$ mg/dl em homens e $>2,5$ mg/dl em mulheres), o clearance de creatinina pode ser estimado a partir da creatinina sérica utilizando-se a fórmula de Cockcroft-Gault (veja **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Populações Especiais, Insuficiência Renal**). **SUPERDOSE:** não existem experiências em humanos com doses acima de 800 mg. No caso de superdose, é razoável empregar as medidas de suporte habituais, por exemplo, remoção de material não absorvido do trato gastrointestinal, monitoramento clínico (inclusive a obtenção de um eletrocardiograma) e terapia de suporte, se necessário. A sitagliptina é moderadamente dializável, por hemodiálise, ainda não se sabe se a sitagliptina é dializável por diálise peritoneal. **REGISTRO MS: 1.0029.0172. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

*Marca depositada no INPI em 11 de abril de 2005 por Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.
MC 640/06 10-2007-JAN-06-BR-640-J

 **MERCK SHARP & DOHME**

 **on line**
8000-012-22-32
E-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br

O paradoxo dos paradoxos

Hodiernamente, a prevalência de indivíduos obesos adquiriu proporções epidêmicas, sendo considerada um dos mais graves problemas de saúde pública do mundo. Associada a inúmeros fatores de risco, como o diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial, a obesidade contribui para o aumento da morbi-mortalidade em doenças cardiovasculares e câncer. A mudança do estilo de vida continua sendo a arma mais importante no tratamento, no entanto, é grande a dificuldade de conscientização da população acerca da necessidade de exercícios físicos diários e de uma dieta balanceada.

A despeito de inúmeros tratamentos medicamentosos conhecidos, não há, atualmente, nenhum efetivo, destacando-se que os que são encontrados no mercado alcançam apenas uma média de perda de peso de 2-5Kg por ano.

Assim, na realidade, em que pese a existência de drogas como o rimonabanto, que promete milagre e, ainda, a sibutramina, dita confiável e segura em diabéticos e com ação comprovada na sensibilidade à insulina e que de acordo com os relatos do *Scout Study*, deve ser prescrita com precaução, é flagrante a carência de instrumentos para o combate à doença.

As recomendações feitas tanto pelo FDA como pela comunidade médica é de que a sibutramina pode ser usada em indivíduos obesos e hígidos. Contudo, como é possível garantir a hígidez de uma pessoa obesa?

Interrogamos.

Desde quando somos obesos? O que significava ser gordo há 100 anos atrás?

O que significa um índice de massa corpórea ideal?

Existe um *cut off* de peso para cada idade sexo ou população? Nenhum estudo demonstrou até agora qual o peso ideal para um humano masculino de 70 anos. O que significa para este indivíduo perder peso se for portador de doença crônica grave?

Existe diferença em relação à efetividade do tratamento anterior à doença crônica? Qual a porcentagem segura de diminuição de peso? Estas são ainda perguntas sem respostas baseadas em evidências.

A assertiva de que os pacientes obesos têm maior risco para insuficiência cardíaca tornou-se um paradigma dentro da medicina. A despeito da associação negativa com saúde, certos indivíduos obesos com doença cardiovascular estabelecida, têm um melhor prognóstico tanto a curto como a longo prazo. Este fenômeno intrigante tem sido comprovado em pacientes com insuficiência cardíaca, doença coronariana e hipertensão arterial, sugerindo um interessante quebra cabeças que foi denominado de obesidade paradoxal.

No entanto, estudos vêm mostrando que obesos com hipertensão grave ou insuficiência cardíaca, tem menor mortalidade em relação aos indivíduos magros com a mesma patologia. Em tese, não se sabe o significado desta afirmação tão paradoxal, chamada por alguns estudiosos de epidemiologia reversa, onde uma doença de alto risco diminui a porcentagem de mortalidade. Estudos de intervenção nos fatores de risco em populações dentro da epidemiologia reversa são conflitantes e desapontadores. Estima-se que 30 milhões de americanos estejam dentro deste quadro epidemiológico, mostrando que este relato é real. No entanto, o termo de epidemiologia reversa é criticado, pois, acha-se que variáveis como o fumo, idade, grupo populacional, não foram estatisticamente, bem estudados.

Algumas hipóteses tentam explicar o paradoxo:

- 1- Indivíduos obesos têm um tratamento mais intensivo e, portanto, entram no evento grave com um bom tratamento prévio.
- 2- O tecido adiposo secreta citocinas nocivas como o TNF alfa, mas também aumenta a secreção de receptores antagonistas solúveis do TNF alfa diminuindo a ação desta citocina no miocárdio.
- 3- O IMC reflete a massa corporal total sem medidas da massa magra ou muscular.
- 4- A obesidade paradoxal deveria ser avaliada em relação à massa muscular e ao estado nutricional. Estar nutrido é muito importante para responder a injúria.

O paradoxo da obesidade existe e se pode ser incluído dentro da epidemiologia reversa e se esta é um fato não se sabe.

Apesar disso, não se descarta:

Ser a obesidade é um estado inflamatório com alta taxa de mortalidade. A perda de peso reduz citocinas inflamatórias e aumenta a produção de interleucinas anti-inflamatórias como a IL10. Se existe massa magra a previsão de sobrevivência é muito maior. O índice de massa corpórea não reflete a distribuição de gordura, pois o depósito visceral tem muito maior risco do que a periférica. Estas afirmações são reais, comprovadas e antagônicas ao estado de proteção oferecido pela chamada obesidade sadia ou paradoxal.

Nós, entendedores do risco, devemos estar cientes de que ao aplicar uma terapêutica estamos seguindo evidências que visam um bom senso e qualidade /quantidade de vida para os nossos pacientes.

Portanto;

Nosso alvo PARA ELES sempre foi e sempre será *primum non nocere*

Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Referências

1. Surya M. Artham, Carl J. Lavie, Richard V. Milani, Hector O. Ventura (2009) Obesity and Hypertension, Heart Failure, and Coronary Heart Disease—Risk Factor, Paradox, and Recommendations for Weight Loss. **The Ochsner Journal**: Vol. 9, No. 3, pp. 124-132.
2. Kalantar-Zadeh K, Horwich TB, Oreopoulos A, et al. Risk factor paradox in wasting diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10:433-442 Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. **Am Heart J**. 2008;156:13-22.
3. Horwich TB, Fonarow GC. Reverse epidemiology beyond dialysis patients: chronic heart failure, geriatrics, rheumatoid arthritis, COPD, and AIDS. **Semin Dial**. 2007;20:549-553.
4. Steinberg BA, Cannon CP, Hernandez AF, Pan W, Peterson ED, Fonarow GC. Medical therapies and invasive treatments for coronary artery disease by body mass: the "obesity paradox" in the Get With The Guidelines database. **Am J Cardiol**. 2007;100:1331-1335
5. Philip A. Ades, Patrick D. Savage, The Obesity Paradox: Perception vs Knowledge **Mayo Clinic Proceedings** Feb 2010.

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

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

Editores Chefes

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

Editor Chefe

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

Editores

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

Editores convidados

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

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

Editor Revisor

Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

Revisores

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

Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental
Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica
do Paraná, Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital
Universitário Evangélico de Curitiba. – v.10, n1 (março 2010). – Curitiba:
FEPAR/HUEC, 2000-
p.1113-1152 : il.; 29cm

Trimestral
ISSN 1517-6932

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


CDD 616.4
CDU 612.34

Colaboradores: Residentes de Endocrinologia e Diabetes - Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
Camile Cruzeta, Ana Carolina Ossowski, Marina Rech Bay, Mariella Müller Michaelis

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

Impressão: Total Editora Ltda

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

Revisão final:  Unidade de Diabetes Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

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

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

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

Sumário

Editorial	1115
Artigos Originais	
A perda da atividade parassimpática não altera o ganho de peso de ratos programados para obesidade com dieta hiperlipídica <i>Obesity has been related to alterations on insulin secretion control and action, sympathetic and parasympathetic autonomic nervous system activity and the eating behavior</i>	1119
Tratamento precoce com dieta hiperlipídica altera a relação entre massa corporal e acúmulo de gordura em ratos <i>Obesity represents serious concern to public health. While obesity epidemic has been growing among adults, children prevalence is already high</i>	1126
Avaliação da resposta à iodoterapia no tratamento do hipertireoidismo da doença de Graves <i>The difficulty in inducing therapeutic response is noted by the fact that 63,6% of patients needed a combination of treatments to obtain the clinical and laboratory control of the disease</i>	1130
Estudo da associação entre positividade do fator reumatóide e gravidade da artrite reumatóide do adulto <i>Rheumatoid arthritis is a severe disease that can cause incapacity. About 70-80% of them are positive for rheumatoid factor</i>	1135
Caso clínico e revisão da literatura	
Doença de Addison – relato de caso e revisão da literatura <i>Although Addison's disease is uncommon, it has great clinical importance due to its high morbidity and mortality</i>	1138
Em debate:	
A arte de imitar a fisiologia adrenal: reposição de glicocorticóide na insuficiência adrenal <i>Here we review the morbidity associated with inadequate glucocorticoid replacement and the discussions regarding the best treatments available</i>	1143

Capa: Ainda os gordinhos de Fernando Botero
Fonte www.google.com

ARTIGO ORIGINAL

A PERDA DA ATIVIDADE PARASSIMPÁTICA NÃO ALTERA O GANHO DE PESO DE RATOS PROGRAMADOS PARA OBESIDADE COM DIETA HIPERLIPÍDICA

THE LOSS OF PARASYMPATHETIC ACTIVITY DOES NOT ALTER THE WEIGHT GAIN OF HIGH-FAT DIET INDUCED OBESITY IN RATS

LUIZ FELIPE BARELLA¹
DIOGO YOSHIMI DE ALENCAR MAKIYAMA²
RENATO CHAVES SOUTO BRANCO¹
EDIVAN RODRIGO DE PAULA RAMOS³
FERNANDA NIÉCE DE SOUZA ALMEIDA¹
RODRIGO MELLO GOMES¹
JÚLIO CEZAR DE OLIVEIRA¹
PAMELLI MARIA DE SOUZA SILVA¹
SABRINA GRASSIOLLI⁴
PAULO CEZAR DE FREITAS MATHIAS⁵
RAFAEL LUDEMANN CAMARGO¹

Descritores: Obesidade, Dieta Hiperlipídica, Vagotomia, Nervo Vago
Key words: Obesity, High-Fat Diet, Vagotomy, Vagus Nerve

Resumo

A obesidade é uma doença caracterizada pelo aumento de gordura corporal, que induz ao desenvolvimento de estados patológicos afetando a qualidade de vida. Está relacionada às alterações no controle da secreção e ação da insulina, à atividade do sistema nervoso autônomo simpático e parasimpático e aos hábitos alimentares. Este estudo investigou o efeito da vagotomia bilateral sub diafragmática no ganho de peso de ratos induzido por dieta hiperlipídica. Após a cirurgia, os ratos foram divididos em quatro grupos: operado com dieta hiperlipídica (HIPER-OP), operado com dieta normolipídica (NORM-OP), falso operado com dieta hiperlipídica (HIPER-FO) e falso operado com dieta normolipídica (NORM-FO). A obesidade foi avaliada pelo Índice de Lee e pela massa de gordura do tecidos retroperitoneal e gonadal. A dieta hiperlipídica aumentou o peso corporal nos grupos HIPER-FO e HIPER-OP em 17% e 14% respectivamente, quando comparados aos grupos NORM-FO e NORM-OP. A vagotomia não teve eficácia nesse caso. Houve aumento de 31% no peso do estômago dos NORM-OP em relação aos NORM-FO e de 18,8% no grupo HIPER-OP em relação ao grupo HIPER-FO. Muito embora seja evidente o aumento do índice de Lee provocado pelo tratamento da dieta rica em gordura, a cirurgia não alterou esse índice. A vagotomia reduziu significativamente o depósito de gordura retroperitoneal em ambos os grupos, sendo 44% menor no NORM-OP em relação ao grupo NORM-FO e de 38,6% no grupo HIPER-OP em relação ao grupo HIPER-FO. O acúmulo de gordura do tecido perigonadal embora tenha dobrado de massa nos animais que receberam a dieta hiperlipídica, não sofreu modificação após a cirurgia. Demonstrou-se que a dieta hiperlipídica promove obesidade em ratos. A vagotomia não afeta o controle da ingestão alimentar e diminui apenas o estoque de gordura retroperitoneal em animais submetidos à dieta normolipídica e hiperlipídica. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1119-1125.**

Abstract

Obesity is a disease characterized by increased body fat

accretion, which induces the development of pathological conditions, affecting life quality. Obesity has been related to alterations on insulin secretion control and action, sympathetic and parasympathetic autonomic nervous system activity and the eating behavior. This study investigated the effect of bilateral subdiaphragmatic vagotomy on weight gain of rats fed by high-fat diet. After surgery, the rats were divided into four groups: operated with high-fat diet (HIPER-OP), operated with normal-fat diet (NORM-OP), sham-operated with high-fat diet (HIPER-FO) and sham-operated with normal-fat diet (NORM-FO). Obesity was measured using Lee Index and fat pad from retroperitoneal and gonadal tissues. High-fat diet increased body weight in HIPER-FO and HIPER-OP groups by 17% and 14% respectively when compared to NORM-FO and NORM-OP groups. Vagotomy had no effectiveness on those groups. There was an increase of 31% in stomach's weight of NORM-OP compared to NORM-FO and 18.8% in HIPER-OP group compared to HIPER-FO group. While, Lee index was increased by high-fat diet treatment, operation did not affect Lee index. High fat diet induced increase on perigonadal tissue; however, it was not observed any changes after surgery. Vagotomy significantly reduced retroperitoneal fat deposition in both groups, being 44% lower in NORM-OP group than NORM-FO and 38.6% lower in HIPER-OP group than HIPER-FO group. High-fat diet induced obesity in diet treated rats. It was demonstrated that vagotomy did not affect food intake control and reduced only the retroperitoneal fat storage in animals subjected to normal-fat and high-fat diet. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1119-1125.**

INTRODUÇÃO

A obesidade se caracteriza pelo aumento de gordura corporal, que induz ao desenvolvimento de estados patológicos afetando a qualidade de vida das pessoas. A Organização Mundial de Saúde (OMS, 2005), reconhece a obesidade como doença crônica, a qual implica em tratamento contínuo e prolongado, afirmando que 400 milhões de pessoas estavam obesas em 2005 e estima que ao menos 700 milhões de pessoas estejam

¹Laboratório de Biologia Celular da Secreção, Departamento de Biologia Celular e Genética, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Maringá – UEM.

²Programa Nacional de Pós Doutorado – CAPES, Universidade Estadual de Maringá - UEM.

³Departamento de Educação Física -Universidade Estadual de Maringá - UEM.

E-mail: pmathias@uem.br

obesas em 2015. É alto também o número mundial de crianças obesas, perfazendo em média 17,6 milhões com idade inferior a cinco anos. A OMS também destaca a epidemia de obesidade em países em desenvolvimento, como o Brasil e o México (1,2).

Em muitos países, inclusive no Brasil, o excesso de gordura é um dos maiores problemas de saúde pública. Pesquisa realizada pelo Instituto Brasileiro Geografia e Estatística (IBGE, 2004), em parceria com o Ministério da Saúde, mostrou que 40,6% da população brasileira, na faixa etária de 20 anos ou mais, está com excesso de peso, este quadro contrasta com o obtido na década de 70, quando apenas 16% dos adultos tinham sobrepeso. Desta forma a obesidade avança em todas as faixas etárias e classes sociais (3,4).

Existe um consenso de que a obesidade é uma doença de etiologia multifatorial. Embora alterações genéticas, hormonais e neurais estejam envolvidas no desenvolvimento da obesidade, as pesquisas atuais apontam para as mudanças no estilo de vida e hábitos alimentares, como dietas ricas em gorduras e carboidratos, aliados ao sedentarismo, como os principais contribuintes para a pandemia de obesidade (5,6).

O grave entrave da obesidade é a sua forte relação com doenças crônicas como o diabetes *mellitus* tipo 2, a hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, problemas psico-sociais, doenças ortopédicas e diversos tipos de câncer (7). De todos essas patologias, o desenvolvimento de diabetes tipo 2 é uma das conseqüências mais marcantes da obesidade. *Silveira* e cols, em seu estudo sobre essa correlação, constatou que à medida que o indivíduo aumenta sua massa gorda, seus níveis glicêmicos também se elevam, aumentando o risco de desenvolvimento do diabetes tipo 2 (8).

A obesidade é comumente associada a alterações no controle da secreção e ação da insulina, sendo a elevação nos níveis plasmáticos de insulina uma das características presentes em todos os modelos experimentais de obesidade tanto em animais quanto em humanos (9,10,11). Este quadro pode ou não ser acompanhado de hiperglicemia de jejum, dependendo do estado evolutivo da obesidade.

O refinamento da secreção de insulina apropriado às diferentes situações metabólicas é ajustado pelo sistema nervoso autônomo (SNA) (12,13). As ilhotas pancreáticas são ricamente inervadas pelos terminais neurais oriundos de ambas as subdivisões autonômicas, o sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema nervoso parassimpático (SNP). Quando ativado, o sistema nervoso simpático promove a liberação de norepinefrina e a epinefrina, o que causa inibição da secreção de insulina.

Por outro lado a liberação de acetilcolina pelos terminais parassimpáticos potencializa a secreção de insulina estimulada por glicose (14).

O controle da homeostase energética é regulado pelo sistema nervoso central (SNC), sendo o hipotálamo a principal região cerebral envolvida na regulação da ingestão alimentar e do gasto energético. Estudos têm demonstrado que lesões em núcleos hipotalâmicos, tais como o núcleo hipotalâmico ventromedial (VMH) e o núcleo arqueado (ARQ) levam ao desenvolvimento de obesidade em animais experimentais. Modelos de obesidade de origem genética como nas espécies de ratos *Zucker* (fa/fa) e camundongos ob/ob também apresentam falta de regulação das redes neurais hipotalâmicas (14,15,16). Todos os modelos experimentais de obesidade em animais, bem como humanos obesos, apresentam características comuns: grande acúmulo de gordura corporal, hiperfagia, hiperatividade vagal, hiperinsulinemia e resistência periférica à insulina (15,16). Atualmente estas anormalidades atreladas à obesidade são reunidas na chamada "síndrome metabólica", cujos elementos chave são a resistência à insulina, alteração no perfil lipídico e no descontrole glicêmico e da pressão arterial (17).

Os sinais periféricos, que definem o controle da homeostase

energética, são enviados aos centros hipotalâmicos, a partir dos quais as respostas metabólicas apropriadas aos distintos estados fisiológicos, alimentado ou jejum, são encaminhadas até os alvos periféricos: fígado, tecido adiposo e músculo. Dentre os diversos sinalizadores destaca-se a leptina produzida pelo próprio tecido adiposo e a insulina liberada pelas ilhotas pancreáticas, ambos considerados reguladores a longo prazo do peso corporal (18). As respostas metabólicas nos alvos periféricos são coordenadas pelas redes neurais hipotalâmicas por duas grandes ações: a hormonal, via ativação do eixo hipotálamo-hipófise e a neural, via SNA (19,20,21).

Embora as atividades das duas subdivisões autonômicas dependam do território avaliado, nas ações que se referem ao metabolismo elas são antagônicas (22), com a atividade do SNS desencadeando eventos catabólicos e a atividade do SNP, principalmente potencializando a secreção de insulina e promovendo eventos anabólicos. O equilíbrio entre as atividades metabólicas simpáticas e parassimpáticas tem um papel no desenvolvimento e instalação da obesidade. Diversas evidências experimentais têm demonstrado que na obesidade existe uma alta atividade parassimpática aliada a um baixo tônus simpático (23).

O nervo vago (nervo craniano X) é um nervo misto, que possui aferências e eferências, e é responsável pela inervação parassimpática das vísceras abdominais, incluindo o pâncreas endócrino (11,12,13,14,15,16,17,18,19,20). A importância da hiperatividade vagal para a obesidade é evidenciada quando se retira as ações do nervo vago, o que pode ser realizada cirurgicamente pela vagotomia bilateral subdiafragmática (15). Esta reverte muitas das anormalidades da obesidade em animais obesos por lesão no VMH e também em outros modelos (24). Os efeitos da vagotomia são dependentes do período realizado, *Balbo* e cols mostraram que ratos obesos por lesão do ARQ com glutamato monossódico (MSG) são hiperinsulinêmicos, intolerantes à glicose e resistentes à insulina. Quando os ratos obesos-MSG foram submetidos à vagotomia precoce (30 dias de vida) foi possível impedir o desenvolvimento de hiperinsulinemia, resistência à insulina e intolerância à glicose, bem como atenuar o desenvolvimento da obesidade em 50% deles (25,26).

Dados epidemiológicos, nutricionais e comportamentais têm destacado o impacto das mudanças nos hábitos alimentares e estilo de vida no desenvolvimento da obesidade. Baseado nestas evidências experimentais, dietas hiperlipídicas têm sido utilizadas com sucesso para a reprodução de modelos experimentais de obesidade. Estas dietas produzem um incremento de peso corporal total de aproximadamente 30% a 40% ao final de 12 semanas de estudo (16). Ratos submetidos à dieta hiperlipídica mostraram, a partir de três semanas, um aumento na quantidade dos depósitos de tecido adiposo retroperitoneal (RET) e periépididimal (PER). A ingestão elevada de lipídeos pode levar ao aparecimento de obesidade, quando comparada à dieta comercial padrão (normolipídica) (27). *Eguchi* e colaboradores (2007) mostraram que dietas hiperlipídicas provocam alterações hormonais, modificando concentrações da leptina e grelina. Estas dietas causam também um *status* pró-inflamatório local no hipotálamo resultando na destruição dos neurônios que controlam o apetite e a queima de calorías (28,29).

A obesidade induzida pela suplementação de dieta rica em gordura promove o desenvolvimento das mesmas anormalidades da síndrome metabólica, como hiperinsulinemia, intolerância à glicose, resistência à insulina, dislipidemia e alterações cardiovasculares. Como este modelo de obesidade reúne características similares aos demais modelos experimentais de obesidade e também aos humanos obesos, é possível que a atividade autonômica também esteja alterada nestes animais. Todavia, até o presente momento não existe nenhum trabalho que demonstre a participação da hiperatividade vagal no desenvolvimento da obesidade induzida por dieta rica em gordura.

O presente estudo visou investigar se a vagotomia bilateral subdiafragmática aos 60 dias de vida altera o ganho de peso de ratos programados para obesidade com dieta hiperlipídica administrada até os 120 dias de vida.

Metodologia

Animais

Foram utilizados ratos *Wistar* fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá e transportados para o Biotério Setorial do Departamento de Biologia Celular e Genética sob condições controladas de temperatura ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) e luz (ciclo de 12 horas de claridade e 12 horas de escuridão, 07:00-19:00).

Formação dos grupos experimentais

Foram formados quatro grupos aleatórios e alimentados com ração comercial padrão (normolipídica) (proteínas, 26 Kcal%; carboidratos, 63 Kcal%; lipídios, 11 Kcal%) até os 60 dias de vida. Aos 60 dias de vida os animais foram divididos em dois grupos: vagotomizados (operados, OP) e falso-vagotomizados (falso-operados, FO). Após a cirurgia, metade dos animais de ambos os grupos foi alimentada com dieta hiperlipídica (proteínas, 17kcal%; carboidratos, 44kcal%; lipídios, 39kcal%). Os demais animais foram alimentados com dieta normolipídica. Deste esquema surgiram os seguintes grupos experimentais:

- Operados com dieta normolipídica (NORM-OP);
- Operados com dieta hiperlipídica (HIPER-OP);
- Falsos Operados com dieta normolipídica (NORM-FO);
- Falsos Operados com dieta hiperlipídica (HIPER-FO).

Crescimento e consumo da dieta

A partir do desmame, a cada dois dias, foi mensurado o peso corporal dos animais. Também, com a mesma periodicidade, foi registrado o consumo da dieta através da pesagem da sobra da ração ofertada aos animais no dia anterior, dividida pelo número de animais na caixa. Os dados obtidos destas medidas foram então utilizados para elaboração da curva de crescimento e ingestão alimentar para todos os grupos experimentais.

Vagotomia bilateral subdiafragmática

Para realização da vagotomia, os animais foram anestesiados por via intramuscular com Xilasina-Quetamina (0,6 + 3,0mg/100g de peso corporal, respectivamente), sendo então colocados em decúbito dorsal sobre uma prancha cirúrgica. Posteriormente procedeu-se a tricotomia na região ventral, realizando-se a anti-sepsia do campo cirúrgico com utilização de PVPI (polivinil pirrolidona-iodo). Em seguida foi realizada incisão ventral cutânea de aproximadamente dois centímetros, inferiormente ao esterno, na linha mediana do abdome, seccionando a pele pela linha alba do animal. Incisão similar foi realizada na parede muscular abdominal. O intestino foi retraído caudalmente e o fígado cranialmente para expor o esôfago. Com o auxílio de uma lupa, os ramos anterior e posterior do nervo vago, que se localizam junto à superfície do esôfago, foram gentilmente esmiuçados e seccionados com tesouras e pinças de precisão. Em animais selecionados para a falsa-vagotomia, após a incisão, foi realizada apenas a exploração da cavidade peritoneal. Ao final, a incisão muscular foi fechada com sutura contínua absorvível e a incisão cutânea com sutura simples não absorvível. Para confirmar a eficácia da vagotomia, no final do experimento o estômago foi retirado, lavado e pesado. A razão peso do estômago/100g de peso corporal foi utilizada como parâmetro para efetividade do processo cirúrgico, uma vez que a retirada do nervo vago promove estase gástrica e consequente aumento do peso do estômago (30).

Avaliação da obesidade

- Índice de Lee: Aos 120 dias de vida os animais foram

pesados (g) e o comprimento naso-anal (cm) mensurado para calcular o índice de Lee [raiz cúbica do peso corporal (g)/ comprimento naso-anal (cm) x 1000], um parâmetro similar ao índice de massa corpórea (IMC) usado em humanos para a avaliação da obesidade (31).

- Peso das gorduras: Para estimar o conteúdo de gordura corporal os depósitos de gordura periepididimal e retroperitoneal foram retirados, lavados e pesados. Os dados foram expressos como gramas de gordura por 100g de peso corporal (g/100g).

Tratamento estatístico dos dados

Os resultados estão apresentados como média, seguida do erro padrão da média (média \pm EPM). As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do programa *Graphpad Prism* versão 5.0 e as diferenças foram avaliadas pelo teste t de *Student* e pela análise de variância (ANOVA), seguidas pelo pós-teste de *Bonferroni*, adotando-se como nível de significância $p < 0,05$.

Resultados

Para facilitar a compreensão dos resultados e distinguir entre os efeitos da dieta e vagotomia nos diferentes grupos foram adotados os seguintes critérios: primeiro foram descritos os efeitos da dieta hiperlipídica e em seguida os efeitos da vagotomia dentro de cada grupo.

A evolução do peso corporal até os 120 dias de vida está representada na figura 01 para todos os grupos experimentais. Animais submetidos à administração da dieta hiperlipídica (HIPER-FO) apresentaram aumento do peso corporal de 17% quando comparados aos animais que receberam dieta padrão normolipídica (NORM-FO) ($p < 0,05$). O ganho de peso induzido pela dieta rica em gordura não foi afetado pela vagotomia subdiafragmática, animais HIPER-OP apresentaram aumento de 14% no peso corporal comparados ao grupo NORM-OP ($p < 0,05$). A vagotomia também não afetou o ganho de peso em animais com dieta normolipídica.

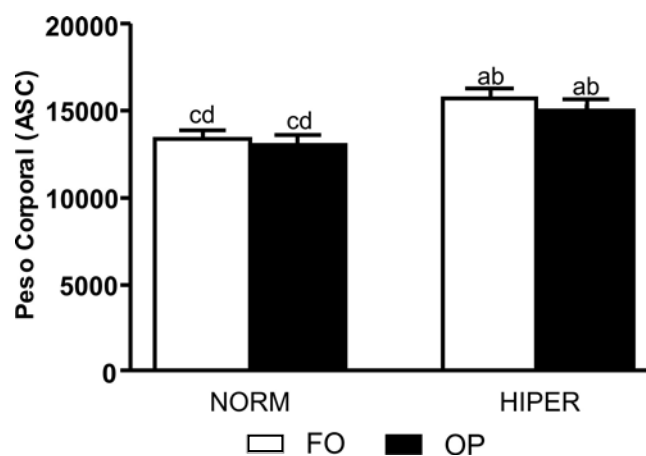


Figura 1 – Efeito da vagotomia bilateral subdiafragmática na evolução do peso corporal em ratos submetidos à dieta hiperlipídica. Os dados representam a média \pm EPM da análise da área sob a curva (ASC) do peso corporal (g) obtido durante os 120 dias de vida. N= 5 a 7 para todos os grupos. As diferenças estatísticas foram avaliadas pela análise de variância (ANOVA), seguido por *Bonferroni*. O símbolo sobre as barras representam as diferenças de $p < 0,05$.

Os efeitos da suplementação de dieta rica em gordura sobre o consumo alimentar estão representados nas figuras 02 e 03. Quando o consumo alimentar foi avaliado em gramas (figura 2), observou-se que o grupo HIPER-FO apresentou redução de 20% no consumo alimentar comparado aos animais alimentados com dieta normal (NORM-FO) ($p < 0,05$). A vagotomia não afetou o consumo em animais alimentados tanto com dieta normolipídica quanto com dieta hiperlipídica.

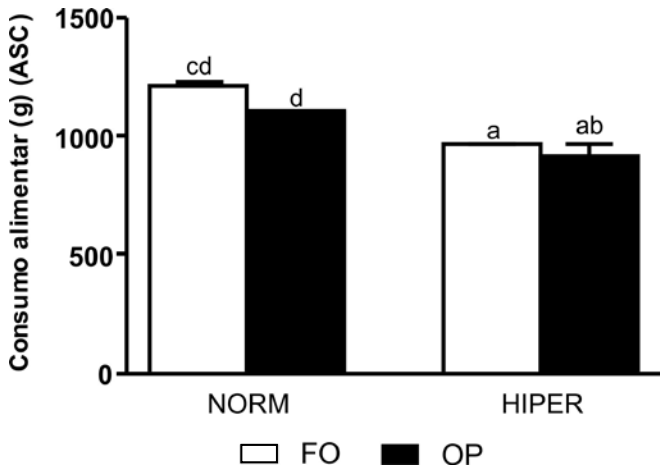


Figura 2 – Efeito da vagotomia bilateral subdiafragmática no consumo alimentar (g) em ratos submetidos à dieta hiperlipídica. Os dados representam a média ± EPM da análise da área sob a curva (ASC) do consumo alimentar (g) obtido durante os 120 dias de vida. N= 5 a 7 para todos os grupos. As diferenças estatísticas foram avaliadas pela análise de variância (ANOVA), seguido por *Bonferroni*. O símbolo sobre as barras representam as diferenças de $p < 0,05$.

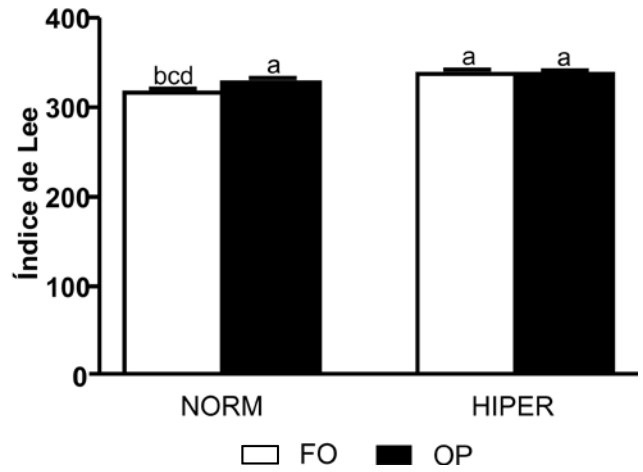


Figura 4 – Efeito da vagotomia bilateral subdiafragmática sobre o Índice de Lee em ratos submetidos à dieta hiperlipídica. Os dados representam a média ± EPM do Índice de Lee obtido aos 120 dias de vida. N= 5 a 7 para todos os grupos. As diferenças estatísticas foram avaliadas pela análise de variância (ANOVA), seguido por *Bonferroni*. O símbolo sobre as barras representam as diferenças de $p < 0,05$.

A dieta rica em gordura apresenta uma quantidade maior de Kcal por grama quando comparada a dieta normal (5,856 Kcal/g versus 4,336 Kcal/g). Desta forma, os resultados também foram expressos como quantidade de calorias consumida, conforme indica a figura 3. Apesar das diferenças não serem significativas, animais alimentados com dieta rica em gordura (HIPER-FO) consumiram 7,3% mais calorias em relação aos animais alimentados com dieta normal (NORM-FO). Do mesmo modo a vagotomia não teve efeito no consumo alimentar em kcal nos animais com ambas as dietas.

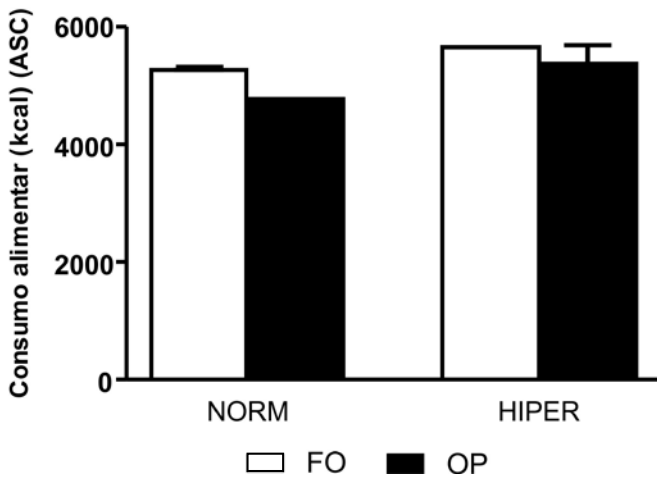


Figura 3 – Efeito da vagotomia bilateral subdiafragmática no consumo alimentar (kcal) em ratos submetidos à dieta hiperlipídica. Os dados representam a média ± EPM da análise da área sob a curva (ASC) do consumo alimentar (kcal) obtido durante os 120 dias de vida. N= 5 a 7 para todos os grupos. As diferenças estatísticas foram avaliadas pela análise de variância (ANOVA), seguido por *Bonferroni*. O símbolo sobre as barras representam as diferenças de $p < 0,05$.

A análise de obesidade avaliada pelo índice de Lee está representada na figura 4. A dieta hiperlipídica foi efetiva ao promover obesidade segundo este parâmetro, o grupo HIPER-FO apresentou um índice Lee de 6,2% maior quando comparado ao grupo NORM-FO ($p < 0,05$). A vagotomia bilateral subdiafragmática, de maneira surpreendente, elevou em 3,9% o índice de Lee em animais NORM-OP comparando-se ao grupo NORM-FO; todavia, a cirurgia não causou qualquer alteração no índice de Lee dos animais submetidos à dieta rica em gordura.

O parâmetro peso do estômago, usado como medida da efetividade da vagotomia está representada na figura 5. Independente da dieta, a vagotomia elevou o peso do estômago; todavia, a magnitude do aumento foi afetada pelo perfil da dieta. Animais vagotomizados e alimentados com dieta normolipídica, apresentaram um aumento de 31% no peso do estômago quando comparados ao grupo NORM-FO ($p < 0,05$). Entretanto, a vagotomia em animais submetidos à dieta hiperlipídica, promoveu um aumento de 18,8% no peso do estômago em relação ao grupo HIPER-FO ($p < 0,05$).

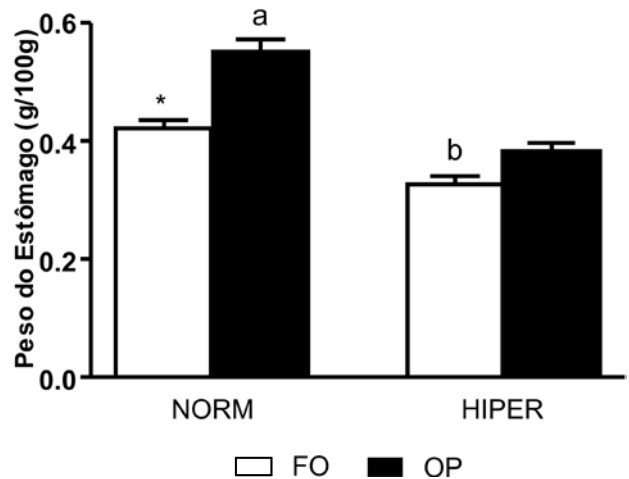


Figura 5 – Efeito da vagotomia bilateral subdiafragmática sobre o peso do estômago em ratos submetidos à dieta hiperlipídica. Os dados representam a média ± EPM do peso relativo (g/100g de peso corporal) do estômago obtido aos 120 dias de vida. N= 5 a 7 para todos os grupos. As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste t de *Student*. O símbolo sobre as barras representam as diferenças de $p < 0,05$: * diferenças entre NORM-FO x HIPER-FO; a- diferenças entre NORM-FO x NORM-OP; b- diferenças entre HIPER-FO x HIPER-OP.

O peso da gordura periepídica está representado na figura 6. A dieta hiperlipídica provocou aumento de 79% do peso da gordura no grupo HIPER-FO em relação aos animais NORM-FO e de 145% no grupo HIPER-OP em relação aos animais do grupo NORM-OP ($p < 0,05$). Novamente, o efeito da vagotomia não foi encontrado nesse depósito de gordura, os animais alimentados com ambas as dietas mantiveram seu conteúdo de gordura periepídica em relação aos seus pares falso-operados.

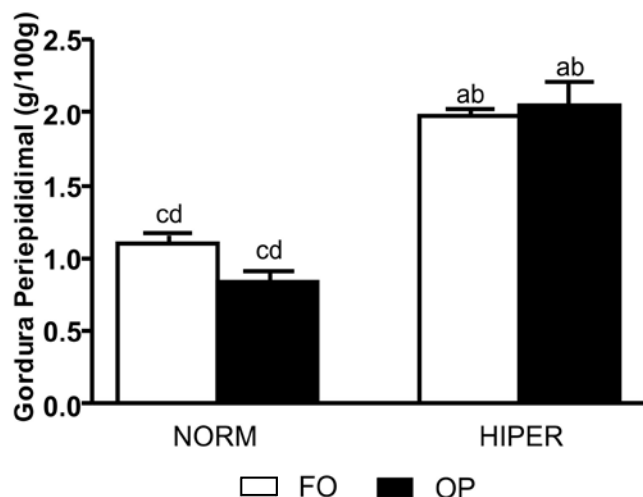


Figura 6 – Efeito da vagotomia bilateral subdiafragmática no acúmulo de gordura Periepididimal em ratos submetidos à dieta hiperlipídica. Os dados representam a média \pm EPM do peso relativo (g/100g de peso corporal) das gorduras obtidas aos 120 dias de vida. N= 5 a 7 para todos os grupos. As diferenças estatísticas foram avaliadas pela análise de variância (ANOVA), seguido por *Bonferroni*. O símbolo sobre as barras representam as diferenças de $p < 0,05$.

O peso das gorduras retroperitoneal, está representado na figura 7. A dieta hiperlipídica provocou o aumento de 203% do peso das gorduras no grupo HIPER-FO em relação ao grupo NORM-FO e de 232% no grupo HIPER-OP em relação ao grupo NORM-OP ($p < 0,05$). A vagotomia subdiafragmática promoveu redução significativa do depósito retroperitoneal em ambos os grupos, todavia a magnitude de queda foi distinta. Animais NORM-OP apresentaram uma redução de 44% no peso da gordura retroperitoneal em relação ao grupo NORM-FO ($p < 0,05$). Em animais submetidos à dieta hiperlipídica a vagotomia causou uma queda de 38,6% no peso da gordura retroperitoneal quando comparada ao grupo HIPER-FO ($p < 0,05$). Embora a vagotomia tenha reduzido o depósito de gordura retroperitoneal em animais alimentados com dieta hiperlipídica, ela não foi efetiva em normalizar seus níveis, visto que o grupo HIPER-OP apresentou conteúdo de gordura retroperitoneal 85% maior que o grupo NORM-FO ($p < 0,05$).

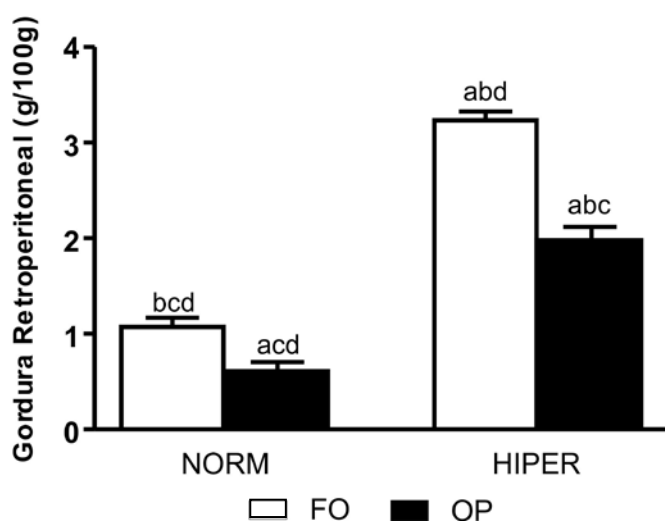


Figura 7 – Efeito da vagotomia bilateral subdiafragmática no acúmulo de gordura Retroperitoneal em ratos submetidos à dieta hiperlipídica. Os dados representam a média \pm EPM do peso relativo (g/100g de peso corporal) das gorduras obtidas aos 120 dias de vida. N= 5 a 7 para todos os grupos. As diferenças estatísticas foram avaliadas pela análise de variância (ANOVA), seguido por *Bonferroni*. O símbolo sobre as barras representam as diferenças de $p < 0,05$.

Discussão

Dieta hiperlipídica são capazes de promover aumento do peso corporal e o desenvolvimento de obesidade em animais e em humanos (27). A administração de dieta hiperlipídica para animais jovens (60 dias) durante dois meses foi efetiva em provocar ganho de peso corporal e maior acúmulo de massa adiposa, conforme demonstram nossos dados (figura 1, 6 e 7).

O ganho de peso corporal não foi afetado pela vagotomia realizada aos 60 dias de vida em ambos os grupos experimentais. Resultados similares foram encontrados por *Balbo* e cols no modelo de obesidade MSG, e apesar da vagotomia ter sido realizada precocemente, no trigésimo dia de vida, também não foram encontradas alterações do peso corporal (15).

No presente estudo, embora o consumo em gramas tenha sido menor, a quantidade consumida em calorias foi maior em animais alimentados com dieta hiperlipídica. A vagotomia não teve efeito no consumo alimentar em gramas e em calorias nos grupos alimentados com dieta normolipídica e hiperlipídica (figuras 2 e 3). Estes resultados corroboram aos obtidos por *Balbo* e cols, tanto em animais MSG-obesos quanto em animais controle (26). Entretanto, é importante lembrar que neste protocolo a vagotomia foi realizada precocemente e os grupos receberam apenas dieta normal. Por outro lado, os dados confirmam os obtidos por *Sclafani* e cols, os quais demonstraram que a vagotomia não corrige completamente a hiperfagia em ratos VMH alimentados com dieta hiperlipídica (32).

O índice de *Lee* é um parâmetro para avaliação da obesidade em roedores (31). Neste estudo observou-se que a dieta hiperlipídica elevou o índice de *Lee*. Este índice não é o melhor indicador de obesidade, uma vez que ele não avalia a composição corpórea total, isto é, o quanto da massa total é tecido muscular e o quanto é massa adiposa. Desta forma, as medidas dos depósitos de gordura corporal são dados mais precisos da presença de obesidade. O conteúdo de ambos os depósitos avaliados no estudo, retroperitoneal e periepididimal, foi significativamente elevado nos ratos em dieta hiperlipídica, corroborando com dados da literatura (34).

A vagotomia bilateral subdiafragmática é usada como ferramenta para avaliar a participação da hiperatividade vagal no desenvolvimento da obesidade (33). Diversos dados têm demonstrado que este procedimento é efetivo em bloquear e/ou atenuar a hiperinsulinemia, devido à clássica ação lipogênica da insulina, e esta seria a principal forma de reduzir a massa adiposa (15). Embora os níveis de insulina não tenham sido avaliados em nossos animais, os depósitos de gordura analisados apresentaram respostas distintas à vagotomia bilateral subdiafragmática.

Animais vagotomizados e submetidos tanto à dieta normolipídica quanto à hiperlipídica apresentaram uma discreta redução apenas nos depósitos retroperitoneais, porém nos dois grupos houve manutenção do conteúdo de gordura periepididimal após a vagotomia.

Dois aspectos devem ser destacados na interpretação destes dados. Primeiro, estudos demonstram que ao contrário da visão clássica indicando que o tecido adiposo branco é innervado apenas pelo sistema nervoso simpático, existem evidências atuais comprovando a presença de terminais do sistema nervoso parassimpático nos adipócitos (35,36). Embora o papel funcional da inervação parassimpática para o metabolismo do adipócito seja desconhecido, é possível que a vagotomia tenha promovido um desajuste da atividade autonômica para o tecido adiposo branco, o que favoreceria a atividade do simpático, conhecida por promover lipólise (11). Isto explicaria a queda dos níveis de gordura em animais vagotomizados. Por que este mesmo evento não foi capaz de promover a queda em ambos os depósitos de gordura? Estudos do controle do metabolismo do tecido adiposo indicam que a regulação dos diferentes depósitos é individual e monitorada por diferentes núcleos hipotalâmicos, o que indica que cada depósito pode ser

distintamente modulado (37). A vagotomia afetou, levemente, apenas o depósito retroperitoneal nos animais, e se a inervação autonômica parassimpática exerce um papel predominante neste depósito é necessário a obtenção de maiores comprovações em futuros estudos.

Esta discussão está fundamentada na certeza da eficácia da vagotomia, uma vez que o peso do estômago dos animais vagotomizados, que independe da dieta, teve aumento em relação aos falsos operados. Todavia, deve-se destacar que a dieta pode ter contribuído para as variações de magnitude observadas no peso do estômago de animais vagotomizados. A dieta comercial, normolipídica, tem consistência e composição distintas que fazem com que ela permaneça mais tempo no estômago para completar sua digestão. Dessa forma, o característico acúmulo de alimentos no estômago é maior, bem como a distensão gástrica causada por esta dieta em animais vagotomizados. Por outro lado a dieta rica em gordura, por exercer menor pressão sobre o estômago, passa para o duodeno com mais facilidade, promovendo assim uma menor distensão em animais vagotomizados.

Os resultados indicam uma modesta redução do acúmulo de gordura apenas em um dos tecidos estudados. Estes dados podem indicar que a magnitude e seletividade do efeito da vagotomia sejam devidos à época em que foi realizada a cirurgia. Em outros modelos experimentais de obesidade, a vagotomia subdiafragmática, realizada precocemente, foi mais efetiva em atenuar o desenvolvimento da obesidade e também capaz de corrigir tanto a ação como a secreção de insulina (15).

CONCLUSÃO

A dieta hiperlipídica, fornecida durante dois meses, é acompanhada de uma maior ingestão de calorias e é efetiva em promover obesidade em ratos. A vagotomia bilateral subdiafragmática, realizada aos 60 dias de vida, não altera o controle da ingestão alimentar e promove queda apenas nos estoques de gordura retroperitoneal programados para a obesidade com dieta hiperlipídica. Assim, novos estudos devem ser realizados para uma melhor compreensão das alterações identificadas, proporcionando novas abordagens terapêuticas no tratamento da obesidade.

Referências

- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (World Health Organization). Facts about overweight and obesity. Disponível em: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en. Acesso em: 12 out 2009.
- Hallal P.C, Azevedo M.R, Reichert F.F, Siqueira S.V, Araujo C.L.P, Victora C.G. Who, when and how much? Epidemiology of walking in a middle-income country. *Am J Prev Med* 2005; 28 (2): 156-161.
- Ferreira V.A, Magalhães R. Obesidade no Brasil: tendências atuais. *Rev. Saúde Pública* 2006; 24 (2): 71-81.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE) banco de dado. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_imprensa.php?id_noticia=278 Acesso em 12/10/ 2009.
- Bell R.R, Spencer M.J, Sherriff J.L. Voluntary Exercise and Monounsaturated Canola Oil Reduce Fat Gain in Mice Fed Diets High in Fat. *The Journal of Nutrition* 1997; 127: 2006-10.
- MARTINEZ, J.A. Body-weight regulation: causes of obesity. *Proceedings of the Nutrition Society* 2000; 59: 337-45.
- Voshol P.J, Rensen P.C, Van Dijk K.W, Romijn J.A, Havekes L.M. Effect of plasma triglyceride metabolism on lipid storage in adipose tissue: Studies using genetically engineered mouse models. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791(6): 479-85.
- Silveira L.A.G. Correlation between obesity and type 2 diabetes. *Rev Digital vida & saúde* 2003; 2: 1-7.
- Deurenberg P, Yap M. The assessment of obesity: Methods for measuring body fat and global prevalence of obesity. *Baillieres Best Practice and Research in Clin End and Metab* 1999; 13: 1-11.
- Kosti R.I, Panagiotakos D.B. The epidemic of obesity in children and adolescents in the world. *Cent. Eur. J. Public Health* 2006; 14(4): 151-9.
- Houssay A, Singolani H. *Fisiologia Humana de Houssay*. 7. Ed. São Paulo: **Artmed**, 2003.
- Zorad S, Golda V, Fickova M, Macho L, Pinterova L, Jurcovicova J. Terguride treatment attenuated prolactin release and enhanced insulin receptor affinity and GLUT 4 content in obese spontaneously hypertensive female, but not male rats. *Annals of the New York academy of sciences* 2006; 967: 490-99.
- Ahren B. Autonomic regulation of islet hormone secretion - implications for health and disease. *Diabetologia* 2000; 43(4): 393-410.
- Gilon P, Henquin JC. Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of pancreatic beta-cell function. *Endocr Rev* 2001; 22(5): 565-604.
- Balbo S.L, Grassioli S, Ribeiro R.A, et al. Fat storages is partially dependent on vagal activity and insulin secretion of hypothalamic obese rat. *Endocrine* 2007 ; 31(2) : 142-48.
- Cesaretti M.L.R, Kohlmann O.J. Modelos experimentais de resistência a insulina e obesidade: lições aprendidas. *Arq Brás Endocrinol Metab* 2006; 50 (2): 190-97.
- Wajchenberg B.L, Giannella-Neto D, Silva M.E.R, et al. Specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2002; 34: 616-21.
- Reselend E.J, Anderssen S.A, Solvoll K, Hjermmann I, Urdal P, Holme I, Drevon C.A. Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 240-45.
- Lenz A, Diamond F.B.Jr. Obesity: the hormonal milieu. *Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15 (1): 9-20.
- Guyton A.C, Hal J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- Ashcroft F.M, Ashcroft S.J.H. *Insulin: molecular biology to pathology*. **Oxford University Press** 1992; 448.
- Teff K.L. Visceral nerves: vagal and sympathetic innervation. *J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 569-71.
- Lopes H.F, Egan B.M. Desequilíbrio autonômico e síndrome metabólica: parceiros patológicos em uma pandemia global emergente. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87: 538-47.
- Inoue S, Bray G.A. The effects of subdiaphragmatic vagotomy in rats with ventromedial hypothalamic obesity. *Endocrinology* 1976; 100(1): 108-14.
- Balbo S.L, Bonfleur M.L, Carneiro E.M, Amaral M.E, Filiputti E, Mathias P.C. Parasympathetic activity changes insulin response to glucose and neurotransmitters. *Diabetes Metab* 2002; 28(6): 3S13-7; discussion 3S108-12.
- Balbo S.L, Mathias P.C.F, Bonfleur M.L, Alves H.F, Siroti F.J, Monteiro O.G, Ribeiro F.B, Silva A.C.M, Souza F. Vagotomy reduces obesity in MSG-treated rats. *Res. Comm. in Mol. Pathol. and Pharmacol* 2000; 8: 291-96.
- Duarte A.C.G.O, Fonseca D.F, Manzoni M.S.J, Soave C.F, Senefiorese M, Damasco A.R, Cheik N.C. Dieta hiperlipídica e capacidade secretória de insulina em ratos. *Rev. Nutrição* 2006; 19 (3): 341-48.
- Eguchi R, Cheik N.C, Oyama L.M, Nascimento C.M.O, Mello M.T, Tufik F, Dâmaso A. Effects of the Chronic Exercise on the Circulating Concentration of Leptin and Ghrelin in Rats With Diet-induced Obesity. *Rev. Bras Med Esporte* 2008; 14 (3): 182-87.
- Souza C.T, Araujo E.P, Bordin S, Ashimine R, Zollner R.L, Boschero A.C, Saad M.J.A, Velloso L.A. Consumption of a Fat-Rich Diet Activates a Proinflammatory Response and Induces Insulin Resistance in the Hypothalamus. *Endocrinology* 2005; 146 (10): 4192-99.
- Campfield L.A, Smith F.J, LeMagnen J. Altered endocrine pancreatic function following vagotomy: possible behavioral and metabolic bases for assessing completeness of vagotomy. *J Auton Nerv Syst* 1983; 9: 283-300.
- Bernardis L.L, Patterson B.D. Correlation between "Lee Index" and carcass fat content in weanling and adults female rats with hypothalamic lesions. *J Endocrinol*. 1968; 40(4): 527-8.
- Sclafani A, Aravich P.F, Landman M. Vagotomy blocks hypothalamic hyperphagia in rats on a chow diet and sucrose solution, but not on a palatable mixed diet. *J of comparative and Physiological Psychology* 1981; 95(5): 720-34.
- Sclafani A. Effects of gastrointestinal surgery on ingestive behavior in animals. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16(3): 461-77.

34. Saad M. J. A, Prada P.O, Pauli J.R, Ropelle E.R, Zecchin H.G, Carvalheira J.B.C, Velloso L.A. Selective modulation of the CAP/Cbl pathway in the adipose tissue of high fat diet treated rats. **FEBS Letters** 2006; 580: 4889-94.
35. Romijn J.A, Fliers E. Sympathetic and parasympathetic innervation of adipose tissue: metabolic implications. **Clinical Nutrition and Metabolic Care** 2005; 8: 440-44.
36. Kreier F, Fliers E, Voshol P.J, Eden C.G.V, Havekes L.M, Kalsbeek A, Heijningen C.L.V, Sluiter A.A, Mettenleiter T.C, Romijn J.A, Sauerwein H.P, Buijs R.M. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat – functional implications. **J of Clinical investigation** 2002; 110 (9): 1243-50.
37. Bartness T.J, Song C.K. Brain-adipose Tissue Neural crosstalk. **Physiol Behav** 2007; 91(4): 343-51.

Recebido em: 01-02-2010

Revisado em: 08-02-2010

Aceito em: 15-02-2010

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para Correspondência:

Paulo Cezar de Freitas Mathias

Departamento de Biologia Celular e Genética

Laboratório de Biologia Celular da Secreção - LBCS, Bloco H67, sala 19

Universidade Estadual de Maringá – UEM, Av. Colombo, 5790

CEP 87020-900

Maringá, PR - Brasil

ARTIGO ORIGINAL

TRATAMENTO PRECOCE COM DIETA HIPERLIPÍDICA ALTERA A RELAÇÃO ENTRE MASSA CORPORAL E ACÚMULO DE GORDURA EM RATOS

CHANGES ON RELATIONSHIP BETWEEN BODY MASS AND FAT ACCUMULATION IN RATS EARLY TREATED WITH HIGH FAT DIET

RODRIGO MELLO GOMES¹
DIONIZIA XAVIER SCOMPARI²
JÚLIO CEZAR DE OLIVEIRA¹
LUIZ FELIPE BARELA¹
RENATO CHAVES SOUTO BRANCO¹
RAFAEL LUDEMANN CAMARGO¹
FERNANDA NIÉCE DE SOUZA ALMEIDA¹
PAMELLI MARIA DE SOUZA SILVA¹
WILSON RINALDI³
PAULO CEZAR DE FREITAS MATHIAS¹

Descritores: Obesidade, Dieta rica em gordura, Resistência à insulina, Glicose, Insulina
Key words: Obesity, High fat diet, Insulin resistance, Glucose, Insulin

Resumo

A obesidade representa um problema para a saúde pública. Além da crescente prevalência nos adultos, o sobrepeso e a obesidade agora podem ser considerados uma epidemia também nas crianças. Vários modelos experimentais foram desenvolvidos para estudá-la. Observa-se que resistência periférica à insulina, intolerância à glicose e dislipidemia independem do modelo experimental de obesidade. Dieta rica em gordura (DRG) causa, em ratos, sinais característicos da síndrome metabólica, destacando-se a resistência à insulina. No entanto, existem ainda muitas lacunas no que tange ao tempo de tratamento com a dieta e o início do mesmo. Sendo assim, o intuito do presente estudo foi o de verificar os efeitos de uma dieta rica em gordura, administrada desde o desmame até a vida adulta. Ratos, logo após o desmame, com três semanas de idade, foram divididos aleatoriamente em dois grupos: controle e DRG. Com 13 semanas de vida e após doze horas de jejum, os ratos foram submetidos ao teste de tolerância à glicose intravenosa (ivGTT). A gordura retroperitoneal foi utilizada para se estimar a obesidade. O consumo da DRG causou aumento significativo na área sob a curva (ASC) da ingestão alimentar de quase 10%, na massa corporal de 20% e um aumento de 3 vezes na gordura retroperitoneal. Os níveis de insulina de jejum foram duas vezes maiores no grupo DRG. O índice HOMA-IR foi quase duas vezes maior nos animais DRG. Durante o ivGTT foi observado hiperinsulinemia e intolerância à glicose. O conteúdo de gordura retroperitoneal correlacionou-se positivamente com a massa corporal e com a área sob a curva da glicemia durante o ivGTT nos animais DRG; porém nos animais controles não foram achadas essas correlações. Nossos resultados indicam que a DRG oferecida a ratos jovens desmamados causa aumento substancial no acúmulo tecidual de gordura, o que está fortemente relacionado à quebra da homeostasia metabólica. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1126-1129.**

Abstract

Obesity represents serious concern to public health. While

obesity epidemic has been growing among adults, children prevalence is already high. Several animal models of obesity were designed to study obesity onset. Insulin resistance, glucose intolerance, dyslipidemia and hiperinsulinemia were observed in animals, independent from obesity etiology. High fat diet (HFD) induces obesity in rats; which show a most known metabolic syndrome hallmark, the insulin resistance. Nevertheless, some points, such as time to start treatment needs to be clarify. The aim of the present work was to study the effect of a high fat diet on rat metabolism. Diet was administered to pups until animals tuned to adult life, HFD rats. Controls received equilibrated diet. Body weight and diet intake were registered. 90-days-old animals, after overnight fasting, were submitted to intravenous glucose tolerance test (ivGTT). Used as obesity estimation, retroperitoneal fat pad were removed, washed and weight. HFD caused diet intake increase by 10%, body weight 20% augmentation and 3 fold in retroperitoneal fat mass compared to equilibrated diet consumption. While, it was observed normoglycemia, fasting insulin blood concentration was increased 2 times as effect of HFD. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) from HFD rats was 2 times higher than control ones. Hyperinsulinemia and glucose intolerance were recorded during ivGTT. It was found a direct correlation between fat tissue accumulation and body mass, and it was also observed correlation between glycemic curve during ivGTT and fat tissue accumulation; however none correlation was found in control rats. Results suggest that HFD early intake provokes enhancement of fat tissue accretion; which is associated to changes on metabolic homeostasis observed in adult rats. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1126-1129.**

INTRODUÇÃO

A obesidade representa um importante problema para a saúde pública. No tratamento de co-morbidades que acompanham a obesidade, grande parte dos recursos públicos destinados à saúde não consegue frear a epidemia da obesidade (1,2,3). Vários modelos experimentais animais foram desenvolvidos para

¹Laboratório de Biologia Celular da Secreção, Departamento de Biologia Celular e Genética, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Maringá – UEM.

²Programa Nacional de Pós Doutorado – CAPES, Universidade Estadual de Maringá - UEM.

³Departamento de Educação Física -Universidade Estadual de Maringá - UEM.

E-mail: pmathias@uem.br

se estudar a obesidade. Independente do modelo de obesidade, os animais apresentam descontrole metabólico: dislipidemia e hiperinsulinemia; além de desenvolverem resistência periférica à insulina, intolerância à glicose, hipertensão arterial, cardiopatias e alguns tipos de câncer. Todas essas alterações compõem um quadro clínico referenciado como síndrome metabólica (4,5,6). Vem sendo sugerido que a síndrome metabólica está associada a mudanças na atividade do sistema nervoso central (SNC), atingindo o hipotálamo, que é o grande responsável pelo controle do peso corporal. Esta região do cérebro é capaz de regular tanto o consumo dos alimentos como o gasto de reservas energéticas. Diversas pesquisas mostram que em indivíduos obesos este controle é perdido (7,6,9).

Um modelo experimental de obesidade amplamente estudado consiste em submeter animais a uma dieta rica em gordura (DRG). Este modelo representa bem o comportamento alimentar do homem moderno, que segundo a Organização Mundial de Saúde, tem aumentado consideravelmente o consumo de alimentos com alto teor de gordura, sobretudo gorduras saturadas. Os animais DRG reproduzem as características da síndrome metabólica e obesidade, assim como as doenças a elas associadas, onde podemos destacar a resistência ao hormônio insulina (1,5,9). Estudos epidemiológicos demonstram uma forte associação entre o consumo de gorduras saturadas e o desenvolvimento da obesidade (10). No entanto, existem ainda muitas lacunas no que tange ao tempo de tratamento com a dieta e o início do mesmo. Sendo assim, o intuito do presente estudo foi o de verificar os efeitos de uma dieta rica em gordura, administrada desde o desmame dos animais (21 dias de idade) até a vida adulta (91 dias) de ratos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais e dieta

Ratos *Wistar* com três semanas de vida foram divididos aleatoriamente em dois grupos, controle e dieta rica em gordura (DRG), e acomodados no biotério do Departamento de Biologia Celular e Genética (DBC) da Universidade Estadual de Maringá (UEM). Os ratos foram submetidos a condições controladas de luminosidade (12h claro-escuro) e temperatura (22,0±2 °C). Os animais controle receberam água e ração balanceada (Nuvital-Curitiba) *ad libitum*, e os animais DRG receberam água e uma ração rica em gordura previamente descrita (11). O consumo de ração e o peso corporal foram avaliados semanalmente durante 10 semanas, período correspondente ao tratamento com a DRG.

Teste de tolerância à glicose e avaliação da obesidade

Na décima terceira semana de vida, os animais foram anestesiados com a mistura ketamina (3,0mg) e xilazina (0,6mg) para cada 100g de massa corporal e submetidos ao implante cirúrgico de uma cânula de silicone na veia jugular direita. Após doze horas de jejum, os mesmos foram submetidos ao teste de tolerância à glicose intravenosa (ivGTT). As amostras de sangue foram centrifugadas e o plasma coletado para a dosagem da glicemia pela técnica da glicose-oxidase (12) e da insulina plasmática por radioimunoensaio (13). Os resultados foram expressos em mmol/L e ng/ml respectivamente.

Para avaliarmos o índice de resistência à insulina, utilizamos o HOMA-IR, calculado a partir da glicose em jejum e da concentração da insulina de jejum com a seguinte fórmula: $HOMA-IR = \text{insulina (ng/ml)} \times \text{glicose (mmol/L)} \div 22,5$ (14).

A gordura retroperitoneal foi retirada, limpa em solução salina, pesada e utilizada para se estimar a obesidade do animal.

Todos os experimentos apresentados neste trabalho foram realizados de acordo com as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Análise estatística

Os resultados apresentados representam a média ± erro

padrão da média (EPM). Os dados foram analisados por teste t de *Student*. A significância estatística foi considerada como $P \leq 0,05$. O coeficiente de correlação foi utilizado para examinar a associação entre gordura retroperitoneal e aumento de peso corporal, bem como intolerância à glicose durante o ivGTT. A análise estatística foi realizada utilizando o pacote de estatística (*GraphPad Software*, San Diego, CA, USA).

RESULTADOS

Parâmetros biométricos

A ingestão alimentar, a massa corporal e a gordura retroperitoneal são apresentadas na figura 1. O consumo da dieta rica em gordura saturada causou aumento significativo na área sob a curva (ASC) da ingestão alimentar de quase 10% (Controle 759,9±7,5kcal ; DRG 833,2±6,6kcal) (figura 1A), a massa corporal foi mais de 20% maior nos ratos DRG (Controle 370,5±4,5g; DRG 451,1±4,5g) (figura 1B). Contudo, o dado mais substancial foi o aumento de 3 vezes na gordura retroperitoneal (Controle 2,69±0,14g ; DRG 8,13±0,4g) (figura 1C), o que mostra a grande eficiência desta dieta em causar obesidade em roedores.

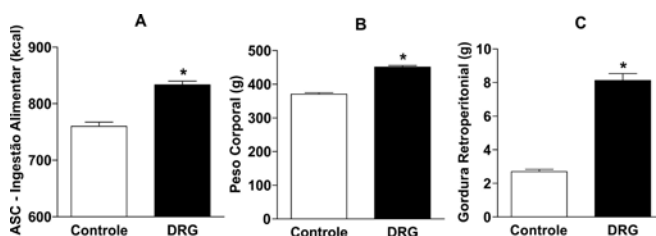


Figura 1 – Efeito do consumo da DRG sobre a ingestão alimentar (A), peso corporal (B) e gordura retroperitoneal (C) de ratos. As barras representam as médias ± EPM. * representa diferença significativa ($p < 0,05$) comparado ao grupo controle.

Parâmetros metabólicos

Na figura 2, estão plotados os níveis de glicemia e insulinemia basais, assim como o índice HOMA-IR. Apesar de um ligeiro aumento de 9% na glicemia de jejum dos animais DRG (5,18±0,2mmol/L) comparados aos controles (4,75±0,1mmol/L), estatisticamente este aumento não foi significativo (figura 2A). Diferentemente da glicemia, os níveis de insulina durante o jejum foram 2 vezes maiores no grupo DRG (3,37±0,7ng/mL) em contraste com o grupo controle (1,61±0,2ng/mL) (figura 2B). Estes maiores níveis de insulina em jejum refletiram em resistência à insulina, com índice HOMA-IR quase duas vezes maior que o grupo controle (Controle 0,39±0,07; HFD 0,78±0,1) (figura 2C).

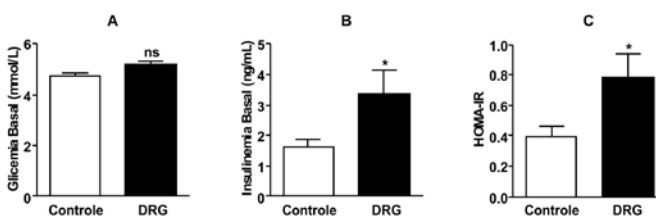


Figura 2 – Efeito do consumo da DRG sobre a glicemia basal (A), insulinemia basal (B) e HOMA-IR (C) de ratos. As barras representam as médias ± EPM. * representa diferença significativa ($p < 0,05$) comparado ao grupo controle

Correlação entre parâmetros biométricos e metabólicos

O conteúdo de gordura retroperitoneal correlacionou-se positivamente com a massa corporal quando avaliamos os animais do grupo DRG ($r=0,75$, $P < 0,03$). Porém, no grupo controle não pode ser observada correlação positiva para este parâmetro ($r=0,22$; $P=0,5$) figura 3A.

Na figura 3B, está representada a correlação da gordura retroperitoneal com a área sob a curva da glicemia durante o ivGTT, parâmetro este que também foi positivo para os animais que consumiram a DRG ($r=0,84$; $P<0,04$). Todavia, novamente o grupo controle não apresentou correlação positiva ($r=-0,46$; $P=0,2$).

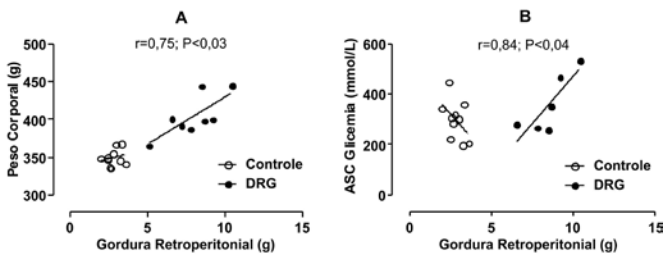


Figura 3 – Efeito do consumo da DRG sobre a correlação entre gordura retroperitoneal e peso corporal (A) e correlação entre gordura retroperitoneal e ASC da glicemia durante o ivGTT (B) de ratos. As barras representam as médias \pm EPM. * representa diferença significativa ($p<0,05$) comparado ao grupo controle.

DISCUSSÃO

Muitos trabalhos relatam que o consumo de uma dieta rica em gordura, sobretudo a saturada, apresenta relação direta com o desenvolvimento de obesidade e de resistência à insulina em humanos e em animais (3,15).

Na sua maior parte, os estudos com modelos de obesidade caracterizados pelo emprego de dieta rica em gordura iniciam-se com animais a partir da quinta ou sétima semana de vida e se prolongam por períodos maiores que 12 semanas de tratamento (5,15,16). Tal fato traz para o presente estudo um diferencial que merece ser ressaltado: a introdução da dieta no início da quarta semana de vida (21 dias), fase crucial da vida dos animais. Estudos recentes demonstram que nesse período o sistema nervoso ainda possui uma grande plasticidade de crescimento, devido a sua incompleta formação. Por esta razão, os animais podem apresentar maior vulnerabilidade aos efeitos do consumo excessivo de gordura animal (17).

Em nosso estudo, verificamos que os ratos do grupo DRG consomem uma quantidade de calorias maior que os animais normais. Estes dados estão de acordo com os encontrados em outros trabalhos com modelos de obesidade por consumo de dieta hiperlipídica (18,21).

Nossos resultados também estão de acordo com a literatura no que se refere ao aumento de massa corporal e de gordura retroperitoneal (22). Como podemos observar, a DRG causou ganho de peso e acúmulo de gordura retroperitoneal nos animais que a consumiram. A análise desse último resultado mostra uma correlação positiva entre o aumento da gordura retroperitoneal e a massa corporal. Não foi encontrada esta correlação nos animais submetidos à dieta normolipídica, o que sugere que uma dieta balanceada não promove alto ganho de peso e nem acúmulo excessivo de gordura tecidual. Não deve ser descartado o efeito da idade no processo de ganho de peso e conseqüentemente, uma correlação com o ganho de peso e acúmulo de gordura tecidual. Ratos idosos apresentam grande acúmulo de gordura que são reduzidas pelo exercício físico (23).

A administração da dieta também causou um aumento na insulinemia basal e na resistência periférica à ação da insulina. A resistência à insulina é um quadro preocupante, pois geralmente precede o desenvolvimento do diabetes tipo 2 (11,21,24). Os mecanismos envolvidos na causa da resistência à insulina ainda não estão totalmente esclarecidos, mas muitos estudos demonstram alterações moleculares na via de sinalização da insulina, principal responsável pela ativação da translocação do transportador de glicose (GLUTs) à membrana plasmática. Os GLUTs são determinantes do estado de resistência à insulina

nos tecidos periféricos, principalmente no tecido muscular e o no tecido adiposo. Isso diminui conseqüentemente a captação de glicose nos tecidos insulino-dependentes, o que gera um progressivo aumento da glicemia (25,26).

Deve se destacar o papel do tecido adiposo na resistência à insulina. Vários fatores regulatórios são produzidos pelos adipócitos, adipocinas, tais como o fator de necrose tumoral (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6). Vem sendo demonstrado que na obesidade os níveis desses fatores inflamatórios estão elevados; os quais estão associados à resistência à insulina (3, 5). Portanto podemos sugerir que os ratos DRG apresentam resistência à insulina devido ao aumento na massa de tecido adiposo. Os resultados deste estudo mostram uma forte correlação positiva entre o aumento da gordura retroperitoneal e os níveis da glicemia durante o ivGTT. Estes achados reforçam os resultados em que animais obesos DRG apresentam alterações marcantes na via de sinalização da insulina (11,21).

Foi demonstrada neste estudo a correlação entre o consumo de dieta hiperlipídica e variáveis associadas a componentes da síndrome metabólica; todavia não se conseguiu evidenciar diferenças relacionadas à precocidade da intervenção da dieta. Há necessidade de mais investigações para caracterizar com exatidão se o início do tratamento com a dieta hiperlipídica, no desmame ou na vida adulta, tem influência na magnitude da obesidade instalada. Porém, considerando-se que a epidemia de obesidade no Brasil já atinge a população infanto-juvenil, os resultados apresentados por este estudo sugerem que deva ser considerada a possibilidade de correções na dieta de nossos jovens.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo indicam uma significativa correlação entre o consumo de uma dieta rica em gordura saturada e o ganho de peso/acúmulo de gordura, além da associação com hiperinsulinemia e resistência periférica à insulina.

Referências

- Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000 Apr 6;404:635-43.
- Uauy R, Albala C, Kain J. Obesity trends in Latin America: transitioning from under- to overweight. *J Nutr*. 2001 Mar;131:893S-9S.
- Velloso LA. The brain is the conductor: diet-induced inflammation overlapping physiological control of body mass and metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Mar;53:151-8.
- Scomparin DX, Gomes RM, Grassioli S, Rinaldi W, Martins AG, de Oliveira JC, Gravena C, de Freitas Mathias PC. Autonomic activity and glycemic homeostasis are maintained by precocious and low intensity training exercises in MSG-programmed obese mice. *Endocrine*. 2009 Oct 24.
- De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RL, Boschero AC, Saad MJ, Velloso LA. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology*. 2005 Oct;146:4192-9.
- Plagemann A, Harder T, Rake A, Waas T, Melchior K, Ziska T, Rohde W, Dörner G. Observations on the orexigenic hypothalamic neuropeptide Y-system in neonatally overfed weanling rats. *J Neuroendocrinol*. 1999 Jul;11:541-6.
- Olney JW. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science*. 1969 May 9;164:719-21.
- Tejwani GA, Richard CW, 3rd. Effect of electrolytic and chemical ventromedial hypothalamic lesions on food intake, body weight, analgesia and the CNS opioid peptides in rats and mice. *NIDA Res Monogr*. 1986;75:497-500.
- Velloso LA, Araujo EP, de Souza CT. Diet-induced inflammation of the hypothalamus in obesity. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15:189-93.
- Galgani J, Ravussin E. Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Dec;32 Suppl 7:S109-19.
- Ropelle ER, Pauli JR, Prada PO, de Souza CT, Picardi PK, Faria MC, Cintra DE, Fernandes MF, Flores MB, et al. Reversal of diet-

- induced insulin resistance with a single bout of exercise in the rat: the role of PTP1B and IRS-1 serine phosphorylation. **J Physiol.** 2006 Dec 15;577:997-1007.
12. Torrezan R, Gomes RM, Ferrarese ML, de Melo FB, Ramos AM, Mathias PC, Scomparin DX. [Treatment with isoflavones replaces estradiol effect on the tissue fat accumulation from ovariectomized rats]. **Arq Bras Endocrinol Metabol.** 2008 Dec;52:1489-96.
 13. Leclercq-Meyer V, Marchand J, Rebollo O, Malaisse WJ, Leclercq R. A combined radioimmunoassay for glucagon and insulin. **Diabetologia.** 1975 Oct;11:419-25.
 14. Macedo GS, Ferreira CL, Menegaz A, Arantes VC, Veloso RV, Carneiro EM, Boscheri AC, Oller do Nascimento CM, Latorraca MQ, Gomes-da-Silva MH. Correlation of serum leptin and insulin levels of pregnant protein-restricted rats with predictive obesity variables. **Braz J Med Biol Res.** 2008 Jun;41:519-25.
 15. Pauli JR, Ropelle ER, Cintra DE, Carvalho-Filho MA, Moraes JC, De Souza CT, Velloso LA, Carneiro EM, Saad MJ. Acute physical exercise reverses S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1 and protein kinase B/Akt in diet-induced obese Wistar rats. **J Physiol.** 2008 Jan 15;586:659-71.
 16. Cintra DE, Pauli JR, Araujo EP, Moraes JC, de Souza CT, Milanski M, Morari J, Gambero A, Saad MJ, Velloso LA. Interleukin-10 is a protective factor against diet-induced insulin resistance in liver. **J Hepatol.** 2008 Apr;48:628-37.
 17. Coupe B, Dutriez-Casteloot I, Breton C, Lefevre F, Mairesse J, Dickes-Coopman A, Silhol M, Tapia-Arancibia L, Lesage J, Vieau D. Perinatal undernutrition modifies cell proliferation and brain-derived neurotrophic factor levels during critical time-windows for hypothalamic and hippocampal development in the male rat. **J Neuroendocrinol.** 2009 Jan;21:40-8.
 18. Ahren B, Simonsson E, Scheurink AJ, Mulder H, Myrsten U, Sundler F. Dissociated insulinotropic sensitivity to glucose and carbachol in high-fat diet-induced insulin resistance in C57BL/6J mice. **Metabolism.** 1997 Jan;46:97-106.
 19. Hansen MJ, Jovanovska V, Morris MJ. Adaptive responses in hypothalamic neuropeptide Y in the face of prolonged high-fat feeding in the rat. **J Neurochem.** 2004 Feb;88:909-16.
 20. Velkoska E, Cole TJ, Morris MJ. Early dietary intervention: long-term effects on blood pressure, brain neuropeptide Y, and adiposity markers. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 2005 Jun;288:E1236-43.
 21. Shiraev T, Chen H, Morris MJ. Differential effects of restricted versus unlimited high-fat feeding in rats on fat mass, plasma hormones and brain appetite regulators. **J Neuroendocrinol.** 2009 Jul;21:602-9.
 22. Patterson CM, Dunn-Meynell AA, Levin BE. Three weeks of early-onset exercise prolongs obesity resistance in DIO rats after exercise cessation. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** 2008 Feb;294:R290-301.
 23. Carpinelli AR, Machado UF, Curi R. Modulation of insulin secretion by feeding behavior and physical activity: possible beneficial effects on obese and aged rats. **Neurosci Biobehav Rev.** 1996 Summer;20:183-8.
 24. Lalli CA, Pauli JR, Prada PO, Cintra DE, Ropelle ER, Velloso LA, Saad MJ. Statin modulates insulin signaling and insulin resistance in liver and muscle of rats fed a high-fat diet. **Metabolism.** 2008 Jan;57:57-65.
 25. Luciano E, Carneiro EM, Carvalho CR, Carneiro JB, Peres SB, Reis MA, Saad MJ, Boscheri AC, Velloso LA. Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-1 pathway. **Eur J Endocrinol.** 2002 Jul;147:149-57.
 26. Holmes BF, Sparling DP, Olson AL, Winder WW, Dohm GL. Regulation of muscle GLUT4 enhancer factor and myocyte enhancer factor 2 by AMP-activated protein kinase. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 2005 Dec;289:E1071-6.

Recebido em: 04-01-2010

Revisado em 11-01-2010

Aceito em:13-01-2010

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:

Autor: Paulo Cezar de Freitas Mathias

Departamento de Biologia Celular e Genética, Bloco H-67, Sala 19.

Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790,

CEP 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil.

ARTIGO ORIGINAL

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À IODOTERAPIA NO TRATAMENTO DO HIPERTIREOIDISMO DA DOENÇA DE GRAVES *EVALUATION OF RADIOIODINE THERAPY RESULTS IN THE TREATMENT OF HYPERTHYROIDISM CAUSED BY GRAVES' DISEASE*

ANELISE ROCHA RAYMUNDO¹
CARLA FABIANE DA COSTA¹
MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA²
JEANNE DEBORTOLI GAMA³
RICARDO RIBEIRO GAMA⁴

Descritores: Doença de Graves, Hipertireoidismo, Iodo/ uso terapêutico, Relação dose-resposta em radiação
Keywords: Graves' Disease, Hyperthyroidism, Iodine/ therapeutic use, Dose-response relationship radiation

Resumo

Objetivo: Avaliar a efetividade da iodoterapia no tratamento da Doença de Graves. **Métodos:** Foram analisados 44 prontuários de pacientes atendidos no Serviço de Endocrinologia do HUEC, entre janeiro/1993 e dezembro/2007, submetidos à iodoterapia em algum momento do seu tratamento. **Resultados:** Traçando um perfil deste grupo observou-se a prevalência do sexo feminino (89%), com idade média de 39,6 anos. A maioria dos pacientes (73%) foi submetida ao tratamento medicamentoso prévio ao I-131. A taxa de resposta a iodoterapia foi de 73%, sendo a dose média daqueles que não responderam de 9,77 mCi e a dose média daqueles que responderam ao tratamento, 13,79 mCi ($p=0,03$). **Conclusão:** A dificuldade em induzir resposta terapêutica é constatada pelo fato de 63,6% dos pacientes terem necessitado de associação de tratamentos para obtenção do controle clínico e laboratorial da doença. A iodoterapia tem se mostrado um método eficaz e seguro no tratamento desta patologia. Neste estudo retrospectivo, a taxa de controle do hipertireoidismo após iodoterapia foi superior a 70%, sem interferência da realização ou não de tratamentos outros prévios ao I-131. Pode-se também correlacionar que doses mais altas de I-131 apresentam melhores resultados se comparados à utilização de menores doses, as quais estão associadas a maiores taxas de insucesso terapêutico. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1130-1134.**

Abstract

Objective: Evaluate the effectiveness of radioiodine treatment of Graves' disease. **Methods:** Forty four charts of patients were analyzed at the Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - Endocrinology Service between January/1993 and December/2007. The selected patients underwent radioiodine therapy at some point during treatment, and a profile of this group was drawn. Results: A prevalence of female (89%) was found and the average age of the group was 39.6 years. Most of the patients (73%) underwent drug treatment prior to I-131. The rate of response to radioiodine therapy was 73%. The average dose of those who did not respond was 9.77 mCi and of those who responded to treatment was 13.79 mCi ($p=0,03$). **Conclusion:** The difficulty in inducing therapeutic response is noted by the fact that 63,6% of patients needed a combination

of treatments to obtain the clinical and laboratory control of the disease. The efficacy in achieving response treatment with radioiodine therapy was seen in this retrospective study with more than 70% of patients having their disease controlled. There was a statistical significant relation between the dose of I-131 employed and disease control with higher doses leading to better therapeutic responses. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1130-1134.**

INTRODUÇÃO

A doença de Graves é uma enfermidade auto-imune, causa mais comum de hipertireoidismo (60%-80%). Acomete principalmente o sexo feminino (5-10:1), entre 40-60 anos (1). Caracteriza-se por infiltração linfocitária da tireóide e por ativação do sistema imune com elevação dos linfócitos T, aparecimento de auto-anticorpos que se ligam ao receptor do TSH (TRAb- *thyroid receptor auto-antibody*) e que estimulam o crescimento e a função glandular (1,2,3). Apresenta-se clinicamente com aumento difuso e hiperatividade da glândula tireóide, associada ou não à oftalmopatia infiltrativa e, mais raramente, ao mixedema localizado (4).

Três abordagens terapêuticas são atualmente utilizadas no tratamento do hipertireoidismo da doença de Graves: drogas antitireoidianas (DAT), cirurgia e iodo radioativo (I-131). Nenhuma delas é considerada ideal, visto que não atuam diretamente na etiologia e patogênese da doença (1).

A terapia com Iodo-131 (I-131) é considerada de fácil administração, efeito rápido e de médio custo. Produz uma tireoidite intensa secundária à radiação, seguida por progressiva fibrose intersticial e atrofia glandular, resultando em destruição da capacidade de síntese da glândula tireóide. É seguro e, exceto pela indução de hipotireoidismo iatrogênico, nenhum outro efeito colateral significativo tem sido relatado (1).

O objetivo deste trabalho foi realizar uma análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de doença de Graves, submetidos a iodoterapia em algum momento do seu tratamento, avaliando a efetividade deste tratamento, ao considerar a obtenção do eutireoidismo clínico e laboratorial, o índice de recidiva do hipertireoidismo e o desenvolvimento de hipotireoidismo.

Procurou-se estudar este grupo minuciosamente quanto ao sexo, idade, tipos de tratamentos previamente realizados,

¹Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná.

²Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Curso de Medicina da FEPAR. Serviço de Endocrinologia e Diabetes do HUEC.

³Especialista em Endocrinologia.

⁴Disciplinas de Oncologia e Técnica Operatória da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR) - Serviço de Cancerologia do HUEC- Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC).

E-mail: ricardorgama@yahoo.com.br

responsividade ou não à iodoterapia e doses de iodo utilizadas, bem como as diferentes respostas a este tipo de tratamento.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva de todos os prontuários de pacientes diagnosticados com doença de Graves pelo Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Consultaram-se os arquivos do serviço, nos quais os casos são registrados pelos preceptores e residentes da especialidade diariamente no ambulatório.

Foram excluídos todos os prontuários de pacientes que não utilizaram I-131 no tratamento da doença, bem como aqueles que ficaram mais de um ano sem retornar às consultas agendadas (perda de seguimento). No período compreendido entre janeiro de 1993 a dezembro de 2007, 44 pacientes foram diagnosticados com doença de Graves e submetidos à iodoterapia em algum momento de seu tratamento.

Registraram-se dados referentes ao perfil do paciente (sexo, idade); data do início do tratamento; valores laboratoriais de hormônio tireotrófico (TSH), tiroxina livre (T4 l), tiroxina total (T4 t), anticorpo anti-receptor de TSH (TRAb) e anticorpo anti-tireoperoxidase (anti-TPO); presença de bócio palpável ao exame físico; realização ou não de tratamento prévio à iodoterapia; doses de iodo utilizadas; necessidade de repetição de dose terapêutica e tipo de resposta ao tratamento (desenvolvimento de hipotireoidismo, eutireoidismo ou hipertireoidismo recorrente).

Considerou-se sucesso terapêutico a obtenção de eutireoidismo ou hipotireoidismo, por se julgar que o controle clínico do hipotireoidismo pós iodoterapia seja mais simples que o do hipertireoidismo.

Foram considerados tratamentos prévios, os tratamentos cirúrgicos e tratamentos medicamentosos realizados por pelo menos 6 meses, baseando-se no intervalo de retorno às consultas, que variou de 3 a 6 meses.

Considerou-se sem tratamento prévio os pacientes que foram submetidos a menos de 6 meses de tratamento clínico, devido à intolerância ao medicamento, ou graves efeitos colaterais, por exemplo, agranulocitose e os submetidos diretamente à dose de I-131.

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística para avaliação dos resultados e para isto utilizou-se o *Welch Two Sample t-test* e *Fisher's Exact Test*. O índice de significância para a rejeição da hipótese de nulidade foi fixado sempre em um valor menor ou igual a 0,05 (5%).

RESULTADOS

Procedeu-se à análise dos prontuários de cada paciente e foram encontrados 44 pacientes submetidos à iodoterapia em algum momento do seu tratamento. Desses, 39 eram do sexo feminino (88,64%) e 5 do sexo masculino (11,36%) (Gráfico 1). A idade variou de 20 a 68 anos, resultando em uma média de 39,6 anos (Tabela 1).

Gráfico 1. Distribuição da amostra por sexo

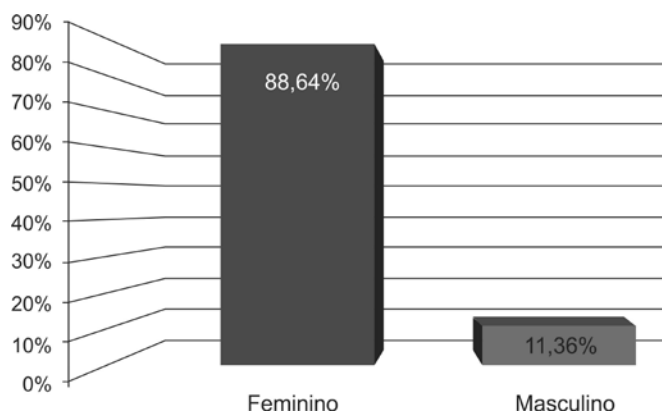


Tabela 1. Distribuição da amostra por idade

Idade	Quantidade	Percentual
Até 25	6	13,64%
De 26 a 30	6	13,64%
De 31 a 35	6	13,64%
De 36 a 40	5	11,36%
De 41 a 45	4	9,09%
De 46 a 50	9	20,45%
Acima de 50	7	15,91%
Não Informado	1	2,27%
Total	44	100,00%

Os valores de T4 livre variaram de 1,47 ng/dL a 9,3ng/dL com um valor médio 4,5 (\pm 2,26). Os 17 prontuários que não continham a dosagem laboratorial de T4 livre, continham as dosagens de T4 total, o qual variou de 14,3 μ g/dL a 49 μ g/dL, com um valor médio de 23,71 (\pm 8,19). Os valores de TSH variaram de 0,001 mUI/mL a 0,180 mUI/mL, com média de 0,026 (\pm 0,040).

Em 32 prontuários não estavam registrados os valores laboratoriais do anti-TPO, e em 40 prontuários não estavam registrados os valores laboratoriais do TRAb, o que impossibilitou uma análise estatística.

A palpação de bócio ao exame físico estava registrada em 36 prontuários, sendo porém, uma análise subjetiva, não havendo assim, uma padronização dos achados, o que também impossibilitou a análise estatística.

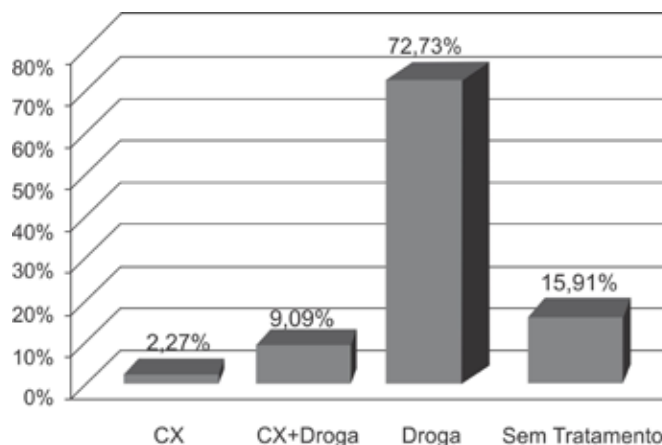
As doses do iodo variaram de 6mCi a 25mCi, distribuídos conforme a tabela 2.

Tabela 2. Distribuição da amostra por dose de Iodo-131

Dose de Iodo (mCi)	Quantidade	Percentual
De 05 a 10	11	25,00%
De 10,01 a 15	11	25,00%
De 15,01 a 25	8	18,18%
Indefinido	14	31,82%

Trinta e sete pacientes (84,09%) fizeram algum tipo de tratamento anterior; sendo a maioria, 32 pacientes (72,73%), submetida ao tratamento medicamentoso prévio (Gráfico 2).

Gráfico 2. Distribuição da amostra por tipo de tratamento prévio à iodoterapia



Após serem submetidos à iodoterapia (n = 44), 73% dos pacientes obtiveram resposta; sendo que 28 (87,5%) desenvolveram hipotireoidismo e 04 (12,5%) desenvolveram eutireoidismo. Oito pacientes (18%) não obtiveram resposta, persistiram com hipertireoidismo mesmo após a utilização de I-131. Em 04 (quatro) prontuários não havia informações sobre resposta ao tratamento.

Entre as correlações analisadas, não foi possível afirmar que existe associação entre o tipo de resposta ao tratamento e o sexo do paciente, ou seja, independente do sexo do paciente a resposta ao tratamento é a mesma (p = 0,65).

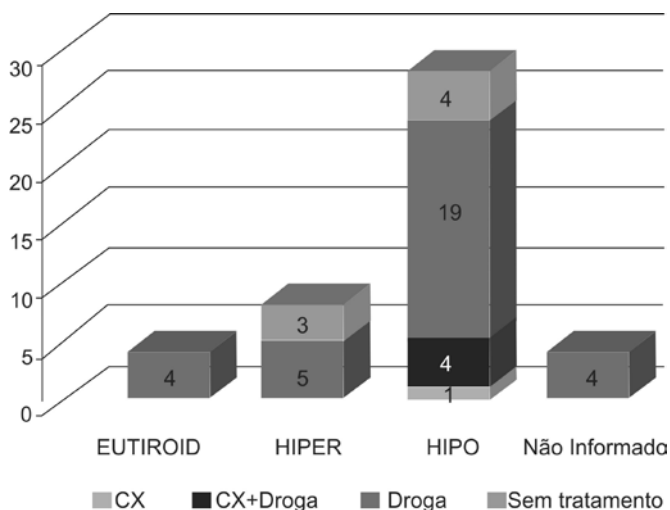
A idade média do grupo que não respondeu ao tratamento foi de 41,7 anos e a do grupo que respondeu ao tratamento (eutireoidismo e hipotireoidismo) foi de 39,3 anos, não sendo possível afirmar que existe diferença entre a idade média do paciente que respondeu positivamente ao iodo e a idade média do paciente que não respondeu (p = 0.57).

Não existe associação entre o tipo de resposta ao tratamento e os valores de T4 e TSH no momento do diagnóstico da doença (p= 0,93 e p= 0,88 respectivamente).

Dentre os pacientes analisados, apenas 07 (15,9%) não tiveram tratamento prévio, ou seja, realizaram iodoterapia como primeiro tratamento, destes 04 (57,1%) responderam com hipotireoidismo e 03 (42,8%) com hipertireoidismo.

Daqueles 32 que realizaram tratamento medicamentoso prévio, 23 (71,87%) pacientes tiveram resposta, 5 (15,62%) pacientes não responderam e continuaram hipertireoideos e em 04 (12,5%) prontuários não havia informação sobre resposta. Dos que fizeram tratamento cirúrgico em algum momento antes da iodoterapia, todos responderam com hipotireoidismo (Gráfico 3). Não existe associação entre o tipo de resposta ao tratamento e se foi realizado ou não tratamento prévio à iodoterapia (p = 0.25).

Gráfico 3. Tipo de resposta por tratamento prévio realizado



Legenda: CX – cirurgia, eutiroid – eutireoidismo, hiper – hipertireoidismo, hipo - hipotireoidismo

Existe correlação estatisticamente significativa entre a resposta ao tratamento e a dose de iodo (p= 0,01), ou seja, dependendo da dose de iodo aplicada altera-se a resposta ao tratamento.

A dose média do grupo que não respondeu ao tratamento foi de 9,77 mCi e a dose média do grupo que respondeu ao tratamento foi de 13,79 (p= 0,03); portanto, a dose média de iodo no grupo que não respondeu ao tratamento foi significativamente menor do que a dose média do grupo que respondeu ao tratamento (Tabela 3).

Tabela 3. Tipo de resposta por dose de Iodo-131 realizada

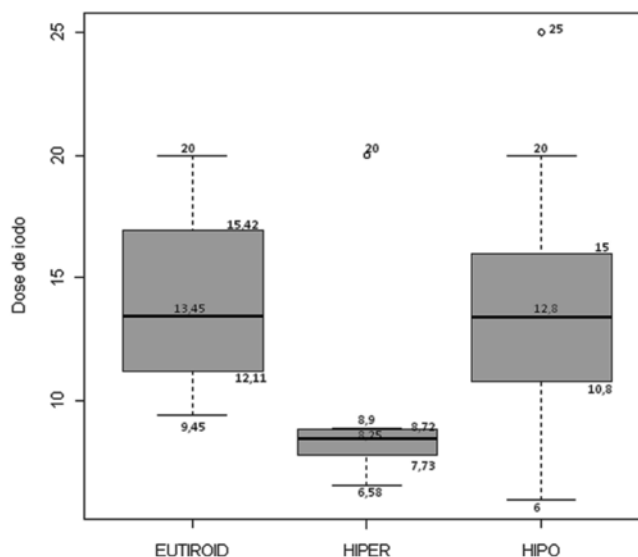
Dose de Iodo	Tipo de resposta			Total
	EUTIROD	HIPER	Não Informado	
De 05 a 10	1 (9,09%)	6 (54,54%)	(0%)	11
De 10,01 a 15	2 (18,18%)	(0%)	(0%)	11
De 15,01 a 25	1 (12,5%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	8
Indefinido	(0%)	1 (7,14%)	3 (21,42%)	14
Total	4 (9,09%)	8 (18,18%)	4 (9,09%)	44

Legenda: eutiroid (eutireoidismo), hiper (hipertireoidismo), hipo (hipotireoidismo)

Nos pacientes que alcançaram eutireoidismo, as doses de Iodo-131 variaram de 9,45 a 20 mCi, com uma média de 13,45. Já nos pacientes que permaneceram em hipertireoidismo, as doses variaram de 6,58 a 8,9 mCi, com uma média de 8,25. Os pacientes que obtiveram hipotireoidismo foram submetidos a doses entre 6 e 20 mCi, resultando em uma média de 12,8 (Gráfico 4).

Gráfico 4. Variações e medianas das doses e correlação com a resposta terapêutica

Tipo de resposta ao lado segundo a dose aplicada



Legenda: eutiroid – eutireoidismo, hiper – hipertireoidismo, hipo - hipotireoidismo

DISCUSSÃO

Trabalhos realizados em países europeus e asiáticos tradicionalmente recomendam o uso da dose terapêutica com Iodo-131, em doença de Graves, como primeira opção, em pacientes mais idosos ou com doenças associadas, e o tratamento clínico para pacientes mais jovens. Esta preferência é decorrente de fatores culturais e de diferenças na legislação quanto ao uso de substâncias radioativas. Entretanto, muitos autores americanos têm optado pela dose terapêutica com Iodo-131 como tratamento de escolha mesmo para pacientes mais jovens, devido à sua eficiência e disponibilidade. Apesar das normas de segurança quanto ao uso da dose terapêutica com Iodo-131 no Brasil serem semelhantes às do EUA, uma pesquisa feita entre os endocrinologistas brasileiros mostra uma preferência pelo tratamento clínico (5).

No estudo de Romaldini, 83% dos médicos sul-americanos pesquisados escolheram como terapia inicial as drogas an-

titireoidianas, enquanto que 15,3% preferiram o I-131 como terapia de primeira escolha (6). Neste estudo, a preferência pela terapêutica com drogas também foi evidente, 73%, reservando a iodoterapia como primeira escolha em apenas 16% dos pacientes.

Assim, torna-se evidente a discordância da literatura mundial, o que resulta em uma dificuldade para o médico optar pela melhor conduta terapêutica para a doença de Graves. O profissional deve considerar as condições clínicas, a condição socioeconômica do paciente, a preferência do paciente e do médico, além dos recursos disponíveis e prática médica local, o que torna a escolha do tratamento subjetiva, acarretando uma falta de consenso na decisão terapêutica (5).

Durante o período de avaliação do tratamento da doença de Graves no Serviço de Endocrinologia do HUEC, observou-se a evidente opção pelo tratamento clínico medicamentoso, reservando a iodoterapia para casos de persistência do hipertireoidismo mesmo após longos períodos de tratamento com drogas, nos casos de complicações do tratamento com DAT, em situações de recidivas e em pacientes não aderentes ao tratamento medicamentoso instituído.

Há uma predominância pelo sexo feminino na doença de Graves, mostrado na literatura por diversos autores, dentre eles, *Nirschl* e cols, 84,1%, e *Metso* e cols, 82%, o que também foi visto neste estudo, já que 89% dos pacientes eram mulheres (1,5,7,8,9,10,11).

A idade variou de 20 a 68 anos, resultando em uma média de 39,6 anos; muito próxima da média encontrada por *Cruz Junior* e cols (40,4 anos), cuja idade da amostra variou de 18 a 67 anos (5).

Similarmente a outros estudos, como o de *Boelaert* e cols e o de *Alexander* e cols, o tamanho do bócio foi classificado clinicamente, baseado nos achados de exame físico. A ultrasonografia não foi realizada de rotina, o que representou uma limitação dentro deste estudo (9,12).

Após serem submetidos à iodoterapia, 73% dos pacientes obtiveram resposta (eutireoidismo e hipotireoidismo), números estes próximos aos descritos por *Alexander* e cols, que obtiveram uma taxa de sucesso terapêutico de 86% (n=255). Dezoito por cento dos pacientes persistiram com hipertireoidismo mesmo após a utilização de I-131 e necessitaram de tratamentos adicionais até que a resposta fosse obtida (12).

Dos 44 pacientes deste estudo, 32 (73%) fizeram uso de DAT previamente à radioiodoterapia, dados similares aos encontrados na metanálise de *Alexander* e cols, 82% (12). A maioria dos pacientes que fizeram uso de DAT prévio ao I-131 cursaram com hipotireoidismo após dose terapêutica (59,37%). Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos que realizaram tratamentos prévios ou não à iodoterapia, no tocante ao controle clínico da doença.

As taxas de cura do hipertireoidismo, após administração do iodo radioativo, variam de 60-90% e são dependentes da dose utilizada. Entre os fatores preditivos de cura após a primeira dose de iodo estão o sexo feminino, a ausência de bócio palpável, a baixa concentração de t4 livre e dose alta de iodoterapia (9).

Estudos têm demonstrado que doses reduzidas de I-131 estão associadas à menor incidência de hipotireoidismo, porém, às custas de menor taxa de cura do hipertireoidismo (3, 13) Segundo *Borges* e cols, a maioria dos trabalhos aceita o hipotireoidismo como inevitável, já que é de mais fácil tratamento clínico (7).

Boelaert demonstrou que doses de 10 mCi são mais efetivas na cura do hipertireoidismo do que doses de 5 mCi, o que também foi visto neste trabalho, no qual verificou-se uma maior taxa de persistência do hipertireoidismo quando utilizadas baixas doses de iodo, as quais variaram de 6,58 mCi a 8,9mCi, com uma mediana de 8,25mCi (1,9). Doses mais altas, com mediana de 13,45mCi, tiveram maior taxa de sucesso

terapêutico neste estudo.

A avaliação retrospectiva da evolução daqueles pacientes que receberam iodoterapia foi dificultada, neste estudo, por vários fatores, como o tempo de seguimento diferente e heterogêneo de acordo com cada paciente, dificuldade também relatada no trabalho de *Borges* e cols (7).

A dificuldade em induzir resposta terapêutica é constatada pelo fato de que 63,6 % dos pacientes necessitaram da associação de tratamentos para obtenção do controle clínico e laboratorial da doença.

O tratamento ideal da doença de Graves necessita de critérios para o encaminhamento ao tratamento clínico ou à iodoterapia. As diferenças na abordagem inicial podem ocorrer em função das características de cada paciente, bem como sua aceitação ao tratamento, as experiências de cada médico, a disponibilidade de cada serviço e as particularidades de cada tipo de terapêutica.

CONCLUSÃO

As três modalidades terapêuticas foram utilizadas pelo Serviço de Endocrinologia do HUEC no tratamento do hipertireoidismo da doença de Graves. Contudo, observou-se uma preferência pelo tratamento medicamentoso, reservando a iodoterapia e a cirurgia para os casos recidivantes ou de difícil controle da doença. A iodoterapia tem se mostrado um método eficaz e seguro no tratamento desta patologia. Neste estudo retrospectivo, a taxa de controle do hipertireoidismo após iodoterapia foi superior a 70%, sem interferência estatisticamente significativa da realização ou não de tratamentos outros prévios ao I-131. Pode-se também correlacionar que doses mais altas de I-131 apresentam melhores resultados se comparados à utilização de menores doses, as quais estão associadas a maiores taxas de insucesso terapêutico. Entretanto, altas doses também estão associadas à maior probabilidade de desenvolvimento de hipotireoidismo.

O tratamento ideal da doença de Graves necessita de critérios para o encaminhamento ao tratamento clínico ou à iodoterapia. As diferenças na abordagem inicial demonstram que nenhum tratamento isolado tem se mostrado 100% eficaz e que muitas vezes mais de uma terapia é empregada para se obter o controle clínico e laboratorial da doença.

Referências

- Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Tratamento do hipertireoidismo da Doença de Graves. **Arq Bras Endocrinol Metab**, Dez 2001, vol.45, no.6, p.609-618.
- Guedes EP, Moreira RO, Benchimol AK. **Endocrinologia**. Ed Rubio. 1ª ed. 2006.
- Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Iodo radioativo no manejo do hipertireoidismo da doença de Graves. **Arq Bras Endocrinol Metab**, Fev 2004, vol.48, no.1, p.159-165.
- Ward LS, Filho AC, Menabó E, Ribeiro SRR, Lima MC, Maciel RMB. Estudo da relação custo/efetividade no tratamento da doença de Basedow-Graves. **Rev Ass Med Brasil** 1986;32:147-54.
- Cruz Júnior AF, Takahashi MH, Albino CC. Tratamento clínico com drogas antitireoidianas ou dose terapêutica de iodo-131 no controle do hipertireoidismo na doença de graves: avaliação dos custos e benefícios. **Arq Bras Endocrinol Metab**, Dez 2006, vol.50, no.6, p.1096-1101.
- Romaldini JH. Cases selection and restriction recommended to patients with hyperthyroidism in South America. **Thyroid** 1997, vol. 7, no. 2, p.225-228.
- Borges MF, Lima MA, Ferreira BP, Pessoa RCC, Oliveira CB, Lima AA, et al. Avaliação do tratamento definitivo do hipertireoidismo com radioiodo na Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro. **Rev Med Minas Gerais** 2004;14(1):2-7
- Nirschl RA, Kater FR, Nascif SO, Vieira AEF, Ramos-Dias JC, Senger MH. Avaliação do intervalo de tempo e custo médio para a obtenção do eutiroidismo na doença de Graves tratada com drogas antitireoidianas em um hospital geral. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001;45(6):533-539.

9. Boelaert K, Syed AA, Manji N, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, Franklyn J.A. Prediction of Cure and Risk of Hypothyroidism in Patients Receiving I-131 for Hyperthyroidism. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2009 Jan 70(1):129-38
10. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. **Clin Endocrinol** 2004 Nov 61(5):641-648.
11. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Projeto Diretrizes: Tireóide, Doença da: Utilização dos testes diagnósticos**. 2004. Disponível em: www.projetodiretrizes.org.br. Acesso em: 08/2009.
12. Alexander, E.K. E Larsen, P.R. High dose of I-131 therapy for the Treatment of Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** 2002. 87(3):1073-1077.
13. Hertz, S e Roberts, A. Application of radioactive iodine in therapy of Graves' disease. **Journal of Clinical Investigation**, vol. 21 1942, Cloth. p. 624. 8vo .

Recebido em: 23-11-2009

Revisado em: 27-11-2009

Aceito em: 30-11-2009

Conflito de interesse: nada a declarar

Endereço para correspondência:

Ricardo Ribeiro Gama.

Al. Augusto Stelfeld, 2120. Bigorriho. Curitiba, PR. CEP: 80730-150.

ARTIGO ORIGINAL

ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE POSITIVIDADE DO FATOR REUMATÓIDE E GRAVIDADE DA ARTRITE REUMATÓIDE DO ADULTO

STUDY OF THE ASSOCIATION BETWEEN RHEUMATOID FACTOR POSITIVITY AND SEVERITY OF ADULT RHEUMATOID ARTHRITIS

BRUNO PAPY¹
THELMA L SKARE²

Descritores: Artrite Reumatóide, Fator Reumatóide, Auto-anticorpos
Keywords: Rheumatoid Arthritis, Rheumatoid Factor, Autoantibodies

Resumo

Justificativa: A artrite reumatóide (AR) é uma doença grave e potencialmente incapacitante. Em cerca de 70% a 80% dos pacientes está presente o Fator Reumatóide (FR). **Objetivo:** Verificar se a presença do FR associa-se com o grau de gravidade da AR na população local.

Métodos: Foram estudados retrospectivamente 369 prontuários de pacientes com artrite reumatóide do ambulatório de reumatologia do HUEC, atendidos entre 2003 e 2008. Foram coletados dados quanto ao sexo do paciente, idade de início da doença, presença de fator reumatóide e índice funcional de *Steinbrocker*. Em 79 prontuários não existiam dados quanto à classe funcional e por isso estes foram eliminados do estudo, restando 290, os quais se constituíram na amostra analisada. Os dados obtidos foram analisados pelos testes de Fisher e qui-quadrado para comparação de dados nominais e de *Mann-Whitney* para dados contínuos. Significância adotada de 5% ($p=0.05$).

Resultados: Dos 290 pacientes estudados, 87.9% eram mulheres, sendo a proporção entre os sexos em torno de 7.3:1 e 64.2% eram positivos para fator reumatóide. Não se observaram diferenças quanto a classes funcionais em pacientes fator reumatóide positivos e negativos ($p=0.87$). Pacientes com fator reumatóide positivo tiveram início de doença mais tardio que os negativos ($p=0.004$).

Conclusões: O presente estudo não foi capaz de definir o uso do fator reumatóide como preditor de gravidade para a doença na população estudada. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1135-1137.**

Abstract

Background: Rheumatoid arthritis is a severe disease that can cause incapacity. About 70-80% of them are positive for rheumatoid factor.

Aim: To verify if the rheumatoid factor presence is associated with arthritis severity in local population.

Methods: We reviewed 369 charts of rheumatoid arthritis patients from Rheumatology Unit of Hospital Evangélico de Curitiba, seem between 2003 and 2008. We collected data on gender, age of disease onset, presence of rheumatoid factor and functional class. In 79 charts no data on functional class was found so they were excluded, leaving 290 that formed the studied sample. Data was studied through Fisher and chi squared tests for nominal and Mann Whitney for numerical data. Adopted significance of 5%.

Results: In the 290 studied patients there were 87.3% of females with gender ratio of 7.3 and 64.2% were rheumatoid

factor positive. We could not find differences in functional classes of rheumatoid positive and negative patients ($p=0.87$). Patients with positive rheumatoid factor had disease onset at older age than the negative ($p=0.004$).

Conclusion: In the present study no evidence was found that rheumatoid factor is associated with disease severity in the studied population. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1135-1137.**

INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença auto-imune de caráter sistêmico com predileção pelo componente articular (1). Caracteriza-se por apresentar em sua patogênese um forte constituinte inflamatório, afetando a sinóvia que passa a apresentar um comportamento agressivo, destruindo estruturas vizinhas como cartilagem, osso subcondral, ligamentos e tendões (1). Inúmeras evidências atribuem ao linfócito T CD4+ o início da sinovite na AR em decorrência do seu reconhecimento de um antígeno "artritogênico" (2). A ativação dos linfócitos T desencadeia a proliferação de células sinoviais e endoteliais, recrutamento de células pró-inflamatórias da corrente sanguínea como monócitos/macrófagos e células B, secreção de citocinas e proteases pelos macrófagos e células fibroblásticas, e também, produção de auto-anticorpos (2).

Os linfócitos T respondem por aproximadamente 50% das células presentes na sinóvia doente sendo a maioria deles CD4+; linfócitos B e outras células plasmáticas são menos de 5% do total. Apesar de sua relativa paucidade, o foco da atenção atualmente tem-se voltado para o estudo do linfócito B, haja vistas, o sucesso terapêutico obtido com o emprego do rituximabe (anticorpo monoclonal CD20 com ação anti-célula B) (2). As células B são responsáveis pela formação dos auto-anticorpos encontrados nesta doença como o fator reumatóide (FR) e o anticorpo anti peptídeo citrulinado cíclico (anti CCP) (3).

O FR se encontra positivo em 70% a 80% dos pacientes com AR e corresponde a um auto-anticorpo geralmente da classe IgM, dirigido contra a porção Fc da imunoglobulina IgG. Acredita-se que, quando presente em títulos elevados, a doença é, geralmente, mais agressiva e tem maiores chances de apresentar manifestações extra-articulares; sendo o nódulo reumatóide a manifestação extra-articular mais freqüentemente encontrada (4). Mais recentemente o FR vem sendo substituído pelo anti CCP que tem assumido o papel de indicador de evolução prognóstica (3). Todavia este é um teste mais dispendioso e nem sempre facilmente acessível, o que torna difícil o seu uso rotineiro na prática diária.

¹Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná

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

Variáveis que podem influir na determinação da gravidade da doença como uso de fumo e outros poluentes, acesso a tratamento precoce e adequado, perfil genético (principalmente HLA DR 1 e 4) (4,5,6,7) podem trazer flutuações neste papel de marcador prognóstico (5,7) do FR, não se conhecendo o seu valor na população local de AR.

Sendo a AR uma doença de alta prevalência e estando claramente estabelecida a sua interferência no cotidiano dos seus portadores seja ao afetar sua funcionalidade e executividade laboral, ou ainda por gerar danos à saúde emocional e psíquica, faz-se necessário tentar elucidar todos os fatores de mau prognóstico que motivem a implantação de uma terapêutica agressiva. Nesse contexto enquadra-se o presente estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados retrospectivamente 369 prontuários de pacientes com artrite reumatóide do ambulatório de reumatologia do HUEC - o que representa o número de pacientes do mesmo nos últimos 5 anos, com este diagnóstico. Todos os pacientes preenchem no mínimo 4 critérios do Colégio Americano de Reumatologia para esta doença (8). Em 79 prontuários não existiam dados quanto à classe funcional e por isso estes foram eliminados do estudo, restando 290 deles – os quais se constituíram na amostra analisada.

Foram coletados dados quanto ao sexo dos pacientes, idade de início da doença, presença de fator reumatóide e índice funcional de Steinbrocker. Por índice funcional de Steinbrocker entende-se a escala que consta na Tabela 1:

Classificação de Steinbrocker da Capacidade Funcional na Artrite Reumatóide⁽⁹⁾

Classes	Descrição Funcional
I	Ausência de incapacidade para realização de todas as atividades habituais, na ausência de qualquer grau de deficiência.
II	Capacidade para realização das atividades habituais apesar da deficiência, desconforto ou limitação de mobilidade em uma ou mais articulações.
III	Capacidade funcional adequada para realizar apenas algumas ou nenhuma das atividades habituais ou de autocuidado.
IV	Acentuada ou total incapacidade com o paciente confinado a cadeira de rodas ou ao leito, com possibilidade de pouco ou nenhum autocuidado.

Os dados obtidos foram analisados por tabelas de frequência e de contingência sendo usados os testes de Fisher e qui-quadrado para comparação de dados nominais e de Mann-Whitney para dados contínuos com auxílio do software Graph pad Prism, versão 4.0. Significância adotada de 5% (p=0.05).

RESULTADOS

a) Análise da amostra: Dos 290 pacientes estudados, 35 (12.06%) eram homens e 255 (87.9%) eram mulheres, sendo a proporção entre os sexos em torno de 7.3:1. A idade de início da AR variou de 16 até 90 anos (média de 43.16±14.28 anos). Nesta amostra, 188 (64.2%) eram positivos para FR e outros 102 (35.17%) eram negativos para o mesmo.

No que se refere ao índice funcional dos pacientes estudados encontrou-se que 136 (45.89%) eram classe funcional 1; 106 (36.55%) eram classe funcional 2; 29 (10%) eram classe funcional 3 e 19 (6.55%) eram classe funcional 4. Figura 1.

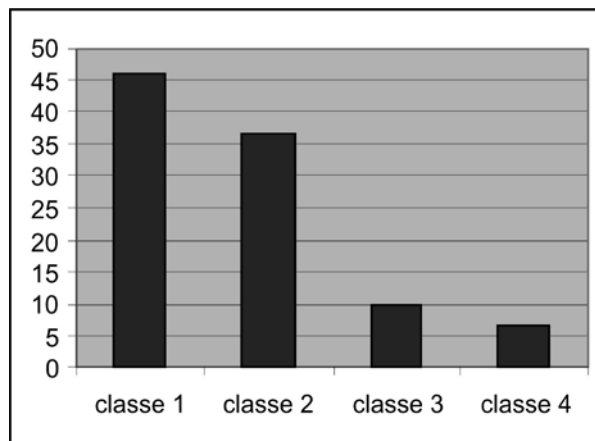


Figura 1- Distribuição da classe funcional em 290 pacientes com artrite reumatóide

b) Estudo da idade de início e sexo de acordo com positividade do FR.

Das 255 mulheres estudadas 86 (33.7%) eram negativas para o FR enquanto 169 (66.3%) eram positivas. Nos 35 pacientes do sexo masculino, observou-se positividade do fator reumatóide em 19 (54.2%) e negatividade em 16 (45.7%) deles. (Figura 2).

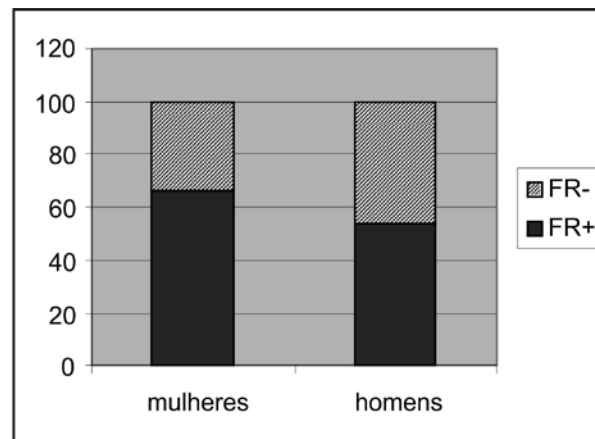


Figura 2 – Positividade do fator reumatóide (FR) de acordo com o sexo na amostra de 290 pacientes com artrite reumatóide.

Os pacientes FR negativos tiveram doença com início entre 16 e 90 anos (média de 40.04 ± 14.95 anos) e os com FR positivo tiveram doença de início entre 16 e 83 anos (média de 44.86 ± 13.73 anos). Figura 3.

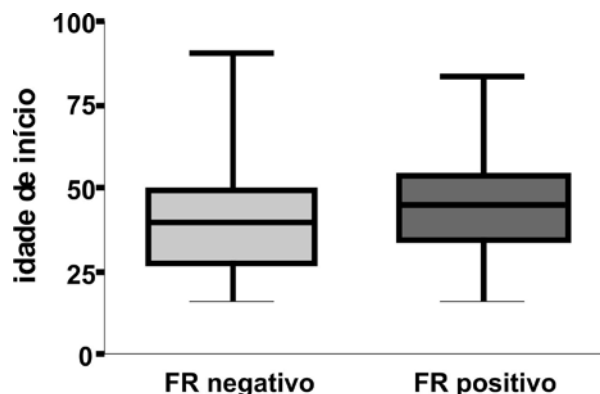


Figura 3: Idade de início de artrite reumatóide em pacientes com e sem fator reumatóide (FR).

A comparação dos pacientes FR positivos com os FR negativos quanto a sexo e idade de início encontra-se resumido na Tabela 2. Sua análise mostra não existir diferença entre os dois grupos quanto ao gênero do paciente, mas que pacientes FR positivos têm início mais tardio da doença.

Tabela 2. Comparação dos grupos FR positivo e negativo quanto à idade de início e sexo do paciente.

Variável	FR positivo N= 188	FR negativo N= 102	P (teste usado)
Sexo (feminino/ masculino)	169/19	86/16	0,16(qui-quadrado)
Idade média de início (em anos)	44.86± 13.73	40.04±14.95	0.0045(Mann Whitney)

FR= fator reumatóide
n= número da amostra

c) Estudos da associação entre positividade do FR e índice funcional.

Estudando-se o índice funcional dos pacientes quanto à positividade do fator reumatóide, encontraram-se os dados resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 - Análise dos grupos funcionais segundo a positividade do fator reumatóide em 290 pacientes com artrite reumatóide.

Índice funcional	FR positivo (n=188)	FR negativo (n=102)
Classe 1 (n=136)	88 (64.7 %)	48 (35.9 %)
Classe 2 (n=106)	71 (66.9 %)	35 (33.01%)
Classe 3 (n=29)	18 (62.02%)	11 (37.93%)
Classe 4 (n=19)	11 (57.8 %)	08 (42.1 %)

FR= fator reumatóide
n= número da amostra
p= 0,87 (qui-quadrado)

DISCUSSÃO

Entendendo a complexidade do entendimento da fisiopatologia das manifestações clínicas e achados laboratoriais e sua correlação com a gravidade da doença percebe-se que apenas um fator, seja ele clínico ou laboratorial, não é capaz de prever com segurança o caráter da evolução da doença para um desfecho favorável ou não.

Um estudo realizado por Silveira e cols (10) demonstrou que o teste do Anti-CCP apresentou melhor desempenho que o teste do FR. O Anti-CCP mostra-se independente nas variáveis: sexo, idade, tempo de duração dos sintomas articulares e do FR, enquanto que o mesmo não ocorreu com o FR. Já Silva (2006) (11), ao estudar 100 pacientes com AR do ambulatório do Hospital Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), dos quais 91% eram positivos para o FR, concluiu não haver associação entre o índice funcional de Steinbrocker e o FR ou mesmo o Anti-CCP. Pinheiro e cols (2003) (12), em uma população brasileira com AR, em média, há 12 anos, encontraram uma sensibilidade para o Anti-CCP de 80%, associada à severidade de doença.

Mostrou-se que na população presentemente estudada, apesar do grande número de pacientes, não foi possível associar o FR com gravidade da doença; logo faz-se necessária

a utilização e/ou estudo adicional com outros marcadores, como o Anti-CCP.

Alguns pontos devem ser levados em consideração ao analisar os presentes resultados. Vale ressaltar que não foi possível identificar o método de laboratório utilizado, uma vez que se trata de um estudo retrospectivo e o local de realização dos mesmos não esteve sob controle do nosso ambulatório o que impossibilitou melhor comparação com outros trabalhos na literatura disponível. Outro ponto desfavorável foi a análise retrospectiva, porém a maior parte da literatura analisada procedeu da mesma maneira nas suas análises. Um terceiro ponto ainda, que deve ser levado em consideração é que, sendo a população estudada usuária do Sistema Único de Saúde (SUS), atrasos no início do tratamento pode ter interferido no grau de funcionalidade do paciente independentemente do status quanto ao FR.

CONCLUSÃO

Na população local com AR foi encontrada uma positividade de 64.2% para o fator reumatóide não sendo possível associar sua presença com gravidade da doença segundo a classe funcional.

Referências

- Kvien T, Scherer HU, Burmester G-R. Rheumatoid Arthritis. In Bijlsma JWW (ed). **Eular Compendium on Rheumatic Diseases**. BMJ Publishing Group Ltd, 2009, Italy, p.61-80.
- Díaz-González, JF. La célula B en la patogenia de la artritis reumatóide. **Reumatol Clin**. 2007; 3:176-82.
- Andrade, L. Anticorpos antiproteínas citrulinadas e a artrite reumatóide. **Rev. Bras. Reumatol**, 2007; 47 (3):180-7.
- Bértolo, M. Como diagnosticar e tratar artrite reumatóide. **Rev. Bras. Med.**, 2008; 65:54-64.
- Delgado-Veja AM; Martin, J., Granados, J et al. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis: What to expect from Latin America? **Biomédica**, 2006; 26:562-84.
- Carmona L. Epidemiologia de la artritis reumatóide. **Rev. Esp. Reumatol**. 2002; 29:86-9.
- Wolfe F. The prognosis of rheumatoid arthritis: assessment of disease activity and disease severity in the clinic. **Am J Med** 1997; 103 (6 A):12S-18S.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**. 1988; 31:315-24.
- Klippel JH, Dieppe PA. Selected measures for outcome assessment of rheumatic diseases. In Klippel JH, Dieppe PA (Eds). **Rheumatology** 1998, 2nd Ed, Mosby, London, vol.2, S-A:1-12.
- Silveira IG, Burlingame RW, Von Mühlen A, Bender AI, Staub HL. Anti-CCP antibodies have more diagnostic impact than rheumatoid factor (RF) in a population tested for RF. **Clin Rheumatol** 2007; 26:1883-9.
- Silva, A. Associação do anticorpo anticitrulina e gravidade da artrite reumatóide. **Rev Bras Reumatol** 2006; 46 (3):165-73.
- Pinheiro GC, Scheinberg MA, Aparecida da Silva M, Maciel S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in advanced rheumatoid arthritis. **Ann Intern Med** 2003;139(3):234-5.

Recebido em: 16-11-2009

Revisado em: 18-11-2009

Aceito em: 23-11-2009

Conflito de interesses: nada a declarar

Endereço para correspondência:

Thelma L Skare

Rua João Alencar Guimarães, 796

80310420 Curitiba PR

APRESENTAÇÃO DE CASO

DOENÇA DE ADDISON – RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

ADDISON'S DISEASE – CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

ANA CAROLINA OSSOWSKI*
CAMILLE FIORESE CRUZETA*
MARIELLA MÜLLER MICHAELIS*
MARINA RECH BAY*

Descritores: Doença de Addison, Insuficiência adrenal, Cortisol, ACTH, Hipotensão, Hiponatremia
Key words: Addison disease, Adrenal insufficiency, Cortisol, ACTH, Hypotension, Hiponatremia

Resumo

A doença de Addison, apesar de pouco freqüente, tem grande importância clínica por sua alta morbi-mortalidade. O diagnóstico exige alta suspeita clínica e confirmação laboratorial, e é dificultado devido à inespecificidade dos sintomas e à complexidade e falta de padronização dos métodos diagnósticos. Neste artigo descreve-se um caso de insuficiência adrenal primária (Doença de Addison) com quadro clínico característico, de etiologia ainda indefinida. Discutem-se neste trabalho os aspectos epidemiológicos, etiológicos e diagnósticos da Doença de Addison. **Endocrinol diabetes clín exp 2010; 1138-1142.**

Abstract

Although Addison's disease is uncommon, it has great clinical importance due to its high morbidity and mortality. The diagnosis requires a high clinical suspicion and laboratory confirmation, and it is worsened because of the lack of specificity of the symptoms and the complexity and scarcity of standardization of diagnostic methods. This article describes a case of primary adrenal insufficiency (Addison's disease) with typical clinical presentation of yet undefined etiology. In this article the epidemiology, etiology and diagnosis of Addison's disease are discussed. **Endocrinol diabetes clín exp 2010; 1138-1142.**

INTRODUÇÃO

Insuficiência adrenal (IA) é a manifestação clínica da deficiência da produção ou ação dos glicocorticóides (1). Pode se desenvolver ora por destruição do córtex adrenal (Doença de Addison ou Insuficiência Adrenal Primária) ora por disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário (Insuficiência Adrenal Secundária) (1,2).

A Doença de Addison é uma condição pouco frequente e pode se apresentar aguda ou cronicamente. Adrenalite auto-imune consiste na principal etiologia da doença crônica, e pode estar correlacionada com outras endocrinopatias tais como diabetes mellitus tipo I e hipoparatiroidismo (caracterizando a Síndrome Poliglandular Auto-imune) (2). Outras causas como doenças infiltrativas, hemorragia, trombose entre outras são menos comuns. Infelizmente, causa granulomatosa (pós tuberculose ou paracoccidiodomicose) ainda é bastante frequente em países da América Latina (2).

Sintomas clássicos da doença crônica primária se desenvolvem insidiosamente e incluem hiperpigmentação associada aos sintomas característicos de fraqueza, fadiga, anorexia, dor abdominal e hipotensão ortostática. Hiperpigmentação ocorre pelo excesso de ACTH e fragmentos da pró-opiomelanocortina (1,2). A insuficiência aguda da glândula adrenal é uma emergência endócrina potencialmente fatal se não tratada a

tempo(1,2,3).

RELATO DE CASO

Paciente feminina, negra, 61 anos, trabalhava na lavoura, atualmente é empregada doméstica. Apresenta-se com quadro progressivo de astenia, mialgia, artralgia, hiporexia, episódios de vômitos esporádicos e perda ponderal de aproximadamente 20 Kg em 6 meses. A paciente relatava vários internamentos prévios devido aos mesmos sintomas, porém sem definição diagnóstica. Referia último internamento em centro municipal de emergência médica por hipoglicemias e desidratação. Negava outras comorbidades, cirurgias prévias ou uso contínuo de medicamentos. Menopausada há mais de 10 anos. Negava tabagismo, etilismo ou uso de outras drogas. Seu filho relatou que recentemente havia notado escurecimento da pele da paciente. Ao exame encontrava-se em regular estado geral, humor deprimido, hipo-hidratada, hipocorada, eupneica, anictérica, acianótica e afebril. Pressão arterial 110x70 mmHg, frequência cardíaca 73 bpm, frequência respiratória 18 irpm, temperatura axilar 36,1°C. Dentes em mal estado de conservação, hiperpigmentação de mucosa oral, tireóide normopalpável, ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações, abdome escavado, flácido, indolor à palpação, sem visceromegalias, sem sinais de irritação peritoneal, ruídos hidroaéreos presentes. Membros inferiores e superiores sem particularidades, exceto pela hiperpigmentação das extremidades (Figura 1). Foi então optado por internação para investigação de uma síndrome consumptiva a esclarecer.

Exames complementares de entrada demonstrados na tabela 1.

Tabela 1: Exames complementares

Exames	Valores	Valores de referências
Hemograma evidenciando uma anemia normocrômica e normocítica.		
Parcial de urina normal.		
Glicemia de jejum	72 mg/dl	60-99 mg/dl
Uréia	72 mg/dl	10-50 mg/dl
Creatinina	2,5 mg/dl	0,6-1,1 mg/dl
Sódio	126 mmol/L	136-145 mmol/L
Potássio	4,8 mmol/L	3,5-5,5 mmol/L
Cálcio total	8,4 mg/dl	8,8-10,2 mg/dl
Magnésio	1,7 mg/dl	2,1-2,8 mg/dl
Ferro sérico	49 µg/dl	25-156 µg/dl
Ferritina	489 ng/ml	5-270 mg/dl

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

Ácido fólico	11,2 ng/ml	3-17 ng/ml
Vitamina B12	992 pg/ml	174-878 pg/dl
TSH	2,67 µIU/mL	0,35-4,94 µIU/mL
Bilirrubina total	0,5 mg/dl	< 1,2 mg/dl
TGO	22 U/L	5,0-34 U/L
TGP	14 U/L	0-55 U/L
Gama-GT	15 U/L	9-36 U/L
Fosfatase alcalina	61 U/L	40-150 U/L
LDH	137 U/L	125-243 U/L
Albumina	3,1 g/dl	3,5-5,0 g/dl
VHS	125 mm/hora	0-20 mm/hora
PCR	1,6 mg/L	<5 mg/L
CPK	297 U/L	29-168 U/L
Gasometria arterial Ph	7,40	7,35-7,45
pCO2	29,3 mmHg	32-45 mmHg
pO2	85,2 mmHg	75-100 mmHg
Bicarbonato	18 mmol/L	20-26 mmol/L
Excesso de base	-6,7 mmol/L	-3,0 a +3,0
Saturação de O2	96,60%	95-100%
IGA	216 mg/dl	70-374 mg/dl
IgG	1440 mg/dl	680-1445 mg/dl
IgM	116 mg/dl	40-250 mg/dl

Eletroforese de proteínas normal.

Fator Reumatóide	Não reagente	Não reagente
FAN	Não reagente	Não reagente
Cortisol coletado às 8h	1,17 µg/dl	5,25 µg/dl
ACTH	> 1250 pg/ml	< 46 pg/ml

Na investigação da etiologia da doença de Addison, foram realizados alguns exames de imagem descritos a seguir:

- Raio x de tórax: normal.
- Ecografia de abdome total: rim esquerdo de difícil visualização e com dimensões discretamente reduzidas. Demais sem alterações.
- Endoscopia Digestiva Alta: esofagite de refluxo grau I e pequena hérnia hiatal.
- Colonoscopia: normal.
- Tomografia computadorizada de tórax: mínimo derrame pleural bilateral, ténue infiltrado nas porções posteriores dos lobos inferiores de ambos os pulmões.
- Tomografia computadorizada de abdômen superior e pelve: derrame pleural bilateral, com atelectasia parcial dos lobos inferiores de ambos os pulmões. Fígado de dimensões e contornos preservados observando-se algumas imagens hipodensas não captantes de contraste em torno de 3 mm nos lobos esquerdo e direito, sugerindo cistos. Observa-se pequena quantidade de líquido no espaço posterior do fígado e ao redor da vesícula biliar. Imagem aérea no interior da bexiga e sinais de líquido livre em fundo de saco. Demais sem alterações (Figura 2).

Por apresentar mal estado nutricional e hipoalbuminemia, optou-se por iniciar nutrição enteral, a qual foi retirada com a melhora do quadro. Durante o internamento, evoluiu ainda com hipofosfatemia e hipocalcemia, possivelmente em decorrência da desnutrição da paciente. Foi, então, acrescentada reposição de vitamina D (colecalfiferol 5000U ao dia), com boa resposta.

O valor de cortisol basal de 1,17 µg/dl foi considerado patognomônico de insuficiência adrenal, dispensando a realização do teste de ACTH. Associado a isso, a dosagem de ACTH maior que 1250 pg/ml permitiu concluir que a paciente apresentava

insuficiência adrenal primária, porém de etiologia ainda não estabelecida. Assim, prontamente foi iniciada reposição de glicocorticóide com hidrocortisona 300 mg endovenoso ao dia, com redução gradual da dose e substituição posterior por prednisona 7,5 mg via oral ao dia. A paciente logo apresentou uma melhora significativa dos sintomas e do seu estado geral. Recebeu alta com acetato de hidrocortisona 20mg VO de manhã e 10mg à tarde, com plano de redução da dose ambulatorialmente para 15mg de manhã e 10mg à tarde, além de orientações específicas sobre sua condição e como agir em situações de estresse, cirurgias e hospitalizações.

A investigação da etiologia da IA através de dosagens de auto-anticorpos anti-córtex e anti-21-hidroxilase, realização de PPD, sorologia para paracoccidiodomicose e pesquisa de outras doenças auto-imunes será realizada ambulatorialmente.

DISCUSSÃO

A insuficiência adrenal pode ser classificada como primária ou secundária. A forma primária, também conhecida como *doença de Addison* (DA), geralmente resulta de patologias que causam destruição de 90% do córtex adrenal, mas pode resultar de condições que reduzam a síntese dos esteróides (2,3). A *doença de Addison* é rara, com prevalência classicamente estimada de 40 a 60 casos por milhão de habitantes (4,5,6,7), porém atualmente é cerca de três vezes maior que a observada na década de 70 (3). Predomina no sexo feminino, na proporção de 2,6:1, habitualmente diagnosticada entre a terceira e a quinta década (3,7).

A insuficiência adrenal secundária tem como causa mais comum a glicocorticoterapia crônica. Os sintomas surgem após uma suspensão indevida ou brusca, bem como falta de ajuste da dose em situações de estresse.

Entre as causas de insuficiência adrenal primária estão incluídos mecanismos auto-imunes, patologias infecciosas, granulomatosas e infiltrativas, além de hemorragia, trombose, uso de algumas drogas, adrenalectomia bilateral e algumas doenças genéticas. Os principais exemplos são adrenalite auto-imune, tuberculose, hiperplasia adrenal congênita, adrenoleucodistrofias, hipoplasia adrenal congênita, hanseníase, sarcoidose, paracoccidiodomicose, histoplasmose, criptococose, AIDS, citomegalovirose, metástases, hemocromatose, amiloidose e hemorragia adrenal.

O uso de certos medicamentos como mitotano, cetoconazol, aminoglutetimida, rifampicina, fenitoína, fenobarbital, acetato de ciproterona, entre outros, pode levar à insuficiência adrenal. A utilização de compostos de medroxiprogesterona também está associada à inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (1).

As metástases mais comuns são de origem pulmonar e mamária, mas podem ter origem nos rins, estômago, cólon, melanoma, entre outros.

A adrenalite auto-imune é o principal fator etiológico, correspondendo a até 80% da etiologia no mundo ocidental (1), enquanto a tuberculose representa 17 a 20% dos casos no nosso meio (3). A DA auto-imune pode ocorrer como entidade isolada, porém cerca de 50 a 60% dos pacientes têm associada uma ou mais doenças auto-imunes. Pacientes com doença celíaca possuem um risco considerável de desenvolver DA (8).

A síndrome poliglandular auto-imune tipo 1 é herdada como um padrão autossômico recessivo e resulta de mutações do gene AIRE, manifestando-se principalmente na infância. Caracteriza-se pela tríade de hipoparatiroidismo, DA e candidíase mucocutânea, além de ceratoconjuntivite, distrofia ungueal e formação defeituosa do esmalte dentário. Pode-se encontrar hipogonadismo, doenças tiroidianas, diabetes mellitus tipo 1 (DM1), anemia perniciosa e hepatite. Anticorpos anti-córtex adrenal, anti-21-hidroxilase, 17-alfa-hidroxilase e contra a enzima de clivagem da cadeia lateral (P450scc) estão presentes em grande parte dos casos.

A síndrome poliglandular auto-imune tipo 2 (síndrome de

Schmidt) é herdada de forma autossômica dominante, com penetrância incompleta. Tem prevalência de 1,4 a 2 por 100.000 habitantes e predomina no sexo feminino. Acomete adultos principalmente entre 20 e 40 anos. Os três principais componentes são DA doenças auto-imunes tireoidianas e DM1, com a DA presente em 100% dos casos porém geralmente não sendo a primeira manifestação. A combinação mais frequente é de doença de *Addison* e tireoidite de *Hashimoto* ou doença de *Graves* (9). Pode ocorrer hipogonadismo, vitiligo, alopecia, hepatite, gastrite atrófica e hipofisite. Anticorpos anti-21-hidroxiase estão presentes em até 100% dos pacientes.

Entre as causas infecciosas, destaca-se a tuberculose, responsável pela segunda causa mais comum. Acomete a glândula por disseminação hematogênica e uma doença extra-adrenal é geralmente evidente. Ocorre destruição do córtex adrenal e substituição por granulomas e caseificação, o que ocasiona aumento do volume glandular. Posteriormente evolui para fibrose e as adrenais voltam ao seu tamanho normal ou reduzido, com 50% dos casos apresentando calcificações. Ocorre também acometimento da medula adrenal.

A paracoccidiodomicose ocorre mais em homens da zona rural, e o acometimento das adrenais ocorre entre 14 e 44% dos casos. Na síndrome da imunodeficiência adquirida, as adrenais são as glândulas endócrinas mais afetadas, por infecções oportunistas, uso de drogas e lesões metastáticas.

A adrenoleucodistrofia é uma doença recessiva ligada ao X e constitui a terceira causa mais comum de insuficiência adrenal primária em indivíduos do sexo masculino, por produção de uma proteína transportadora alterada que impede a oxidação de ácidos graxos de cadeia longa, levando ao acúmulo desses ácidos em vários tecidos.

Hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxiase é uma das causas mais comuns de desordens adrenais hereditárias (1). Apresenta-se normalmente na infância ou em mulheres jovens com manifestações de hirsutismo e infertilidade.

As manifestações clínicas decorrem da deficiência de glicocorticóides, como astenia, hiporexia, perda de peso, náuseas e hipotensão; de mineralocorticóides, como hipotensão, avidez por sal e hipovolemia; e de androgênios, como redução da pilificação axilar e pubiana em mulheres. As deficiências de mineralocorticóides e de androgênios estão sempre presentes na insuficiência adrenal primária auto-imune (9). Dor abdominal pode estar presente (1). Nas formas auto-imunes e infiltrativas a destruição da glândula é gradual e progressiva. Na adrenalite auto-imune, a zona glomerulosa é inicialmente afetada, levando ao aumento das concentrações de renina. Posteriormente há um estágio de deficiência parcial de glicocorticóides, que se expressa por um aumento inadequado do cortisol em resposta ao estresse e, raramente, por hipoglicemia pós-prandial. Nos processos hemorrágicos e septicêmicos, a destruição do córtex é rápida e os sintomas se caracterizam por crise adrenal.

As principais manifestações da doença de *Addison* são: hiperpigmentação, astenia, fraqueza, anorexia, perda de peso, distúrbios gastrointestinais e hipotensão. Outros achados relativamente comuns são avidez por sal e amenorréia. Sintomas psiquiátricos como depressão ou psicose ocorrem na maioria dos pacientes com insuficiência adrenal primária grave ou de longa duração. Redução de libido e pilificação axilar e pubiana em mulheres podem ocorrer. Vitiligo é observado em 10% a 20% dos pacientes com insuficiência adrenal auto-imune. Em adultos, a hipoglicemia pode ocorrer em jejum prolongado ou estados de estresse, como infecções, febre e vômitos. Miocardiopatia associada foi recentemente descrita, assim como raros casos de tamponamento cardíaco. A doença celiaca pode atingir até 12% dos pacientes (3).

A hiperpigmentação, devido a um conteúdo aumentado de melanina na pele, é o achado mais característico da doença,

estando presente em 92% a 94% dos pacientes. Decorre de um excesso de ACTH, beta-lipotrofina e, possivelmente, beta-MSH, todos componentes da pró-opiomelanocortina. É generalizada, porém mais percebida em áreas expostas ao sol, como face, pescoço e dorso das mãos, assim como locais propensos a traumatismos, como dedos, joelhos, cotovelos, etc. Pigmentação também é proeminente nas linhas ou dobras da pele. Na cavidade oral pode ser vista na superfície interna dos lábios e mucosa oral. Cicatrizes formadas após a instalação da doença também se tornam hiperpigmentadas.

Sabe-se que a insuficiência adrenal está relacionada a uma maior mortalidade, chegando a ser até duas vezes maior que a população geral. A principal causa é a doença cardiovascular, além da associação com malignidades, endocrinopatias, doenças respiratórias e infecciosas (10).

Vinte e cinco por cento dos pacientes com síndrome de *Addison* apresentam-se com crise adrenal. A mesma pode ocorrer em pacientes com doença crônica em períodos de estresse metabólico. Também pode ser precipitada pela reposição de hormônios tireoidianos. Frequentemente os pacientes se apresentam com choque, hiporexia, vômitos, dor abdominal, apatia, confusão mental, febre e cianose ou palidez (3).

Na insuficiência adrenal secundária não há aumento da pigmentação e geralmente estão ausentes a depleção de volume e a desidratação(2).

Para demonstrar secreção inapropriada de cortisol, o primeiro teste diagnóstico a ser realizado na suspeita de IA primária deve ser o cortisol basal dosado às oito horas da manhã. Valores menores que 3 mcg/dL confirmam e maiores de 18 mcg/dL excluem IA. Resultados entre 3 e 18 mcg/dL exigem complementação diagnóstica com teste de estímulo com ACTH (250 mcg endovenoso) (1,3,7). Dosagem do ACTH fornece dados para diferenciar causas primárias de secundárias de IA. Níveis de ACTH plasmático acima de 100 pg/ml fortalecem o diagnóstico de IA primária. Causas secundárias geralmente têm valores deste hormônio menores que 20 pg/mL (3).

No teste de estímulo com ACTH sintético, são normais valores de cortisol maiores que 18 mcg/dL. Valores de cortisol menores que 18 mcg/dL, apesar de confirmarem insuficiência adrenal, não discriminam causa adrenal de hipotalâmica/hipofisária. Está, então, indicada realização do teste de tolerância à insulina (dosagem do cortisol basal, 30 e 60 minutos após infusão endovenosa de 0,05 U/kg) (3). Resposta normal (pico de cortisol maior que 18 mcg/dL) exclui causa secundária de IA. Para que tenha validade, hipoglicemia de no mínimo 40 mg/dl deve ser alcançada. Outros testes como o teste de Glucagon, do CRH, da Metirapona, dosagem de anticorpos Adrenais (ACA, anti P450c21) e dosagem dos ácidos graxos de cadeia muito longa também podem ser realizados, na dúvida diagnóstica entre causas primárias e secundárias de IA. Na deficiência de mineralocorticóides, hiponatremia e hipercalemia são encontradas.(3)

Em exames de tomografia ou RNM, adrenalite auto-imune manifesta-se com glândulas adrenais de tamanho normal ou reduzido. Aumento do volume adrenal favorece diagnóstico de tuberculose, doenças granulomatosas, micoses, infiltração tumoral entre outras. Calcificação adrenal está presente em 50% dos casos de tuberculose adrenal(3). Pode haver aumento da sela túrsica em casos de IA primária por hiperplasia dos corticotrofos. Exames de imagem cerebrais em geral revelam lesões primárias ou metastáticas em hipotálamo ou hipófise(2,3,7).

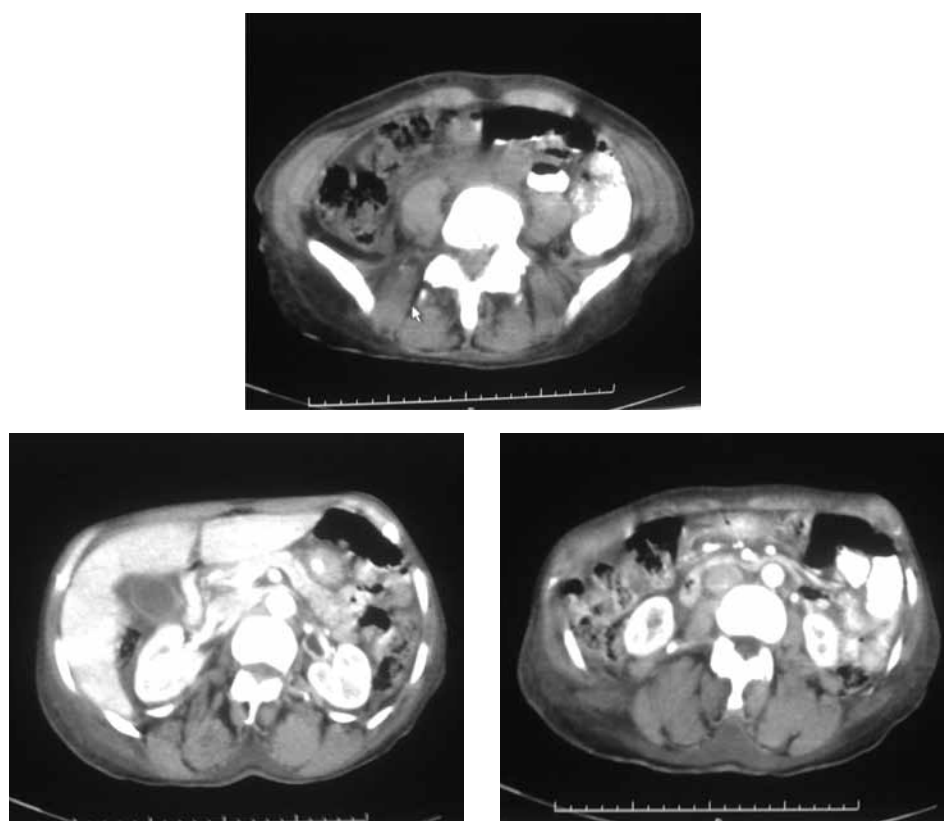
CONCLUSÃO

O caso descrito demonstra um quadro típico de insuficiência adrenal, com diagnóstico tardio e boa resposta clínica ao tratamento com reposição de glicocorticoide, reforçando a importância da propedêutica e da suspeita clínica para o adequado manejo do paciente.

FIGURA 1- Fotografia da paciente.



FIGURA 2- Imagens da Tomografia Computadorizada de Abdômen da paciente. Nota-se ausência de alterações visíveis na glândula adrenal.



Referências

1. Bornstein S. Predisposing Factors for Adrenal Insufficiency. **N Engl J Med** 2009; 360:2328-39.
2. Antunes DE, Kater CE. Distúrbios da Adrenal. **Clínica Médica: Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar**, 1ª Edição. Barueri: Editora Manole, 2007; 1681-94.
3. Vilar L. Insuficiência Adrenal – Diagnóstico e Tratamento. **Endocrinologia Clínica**, 4ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009; 389-404.
4. Kong MF, Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1994; 41(6):757-61.
5. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. **Postgrad Med J** 1997; 73(859):286-8.
6. Laureti S, Vecchi L, Santeusanio F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? **J Clin Endocrinol Metab** 1999; 84(5):1762.
7. Griffing GT. Addison Disease. **e-medicine / Endocrinology** (www.emedicine.medscape.com), acessado dia 11 de março de 2010.
8. Elfström P, Montgomery S, Kämpe O, Ekblom A, Ludvigsson JF. Risk of Primary Adrenal Insufficiency in Patients with Celiac Disease. **J Clin Endocrinol Metab** 2007; 92:3595–3598.
9. Falorni A, Brozzetti A, Calcinaro F, Marzotti S, Santeusanio F. Recent Advances in Adrenal Autoimmunity. **Expert Rev Endocrinol Metab** 2009; 4(4):333-348.
10. Debono M, Ross RJ, Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. **European Journal of Endocrinology** 2009; 160:719–729.

Recebido em: 06.01-2010

Revisado em: 13-01-2010

Aceito em: 20-01-2010

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Mariella Müller Michaelis

Rua Padre Agostinho, 2463, apto 801. Champagnat,

CEP 80710-000. Curitiba – PR.

EM DEBATE

A ARTE DE IMITAR A FISILOGIA ADRENAL: REPOSIÇÃO DE GLUCOCORTICÓIDE NA INSUFICIÊNCIA ADRENAL *THE ART OF IMITATING ADRENAL PHYSIOLOGY: GLUCOCORTICOID REPLACEMENT IN ADRENAL INSUFFICIENCY*

MARINA RECH BAY*
MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA*

Descritores: Insuficiência adrenal, Doença de Addison, Cortisol, Hidrocortisona, Reposição inadequada de glicocorticoide
Key words: Adrenal insufficiency, Addison disease, Cortisol, Hydrocortisone, Inadequate glucocorticoid replacement

Resumo

A reposição de glicocorticóides na insuficiência adrenal permanece ainda bastante discutida e deficiente. O excesso de glicocorticóides repostos pode desencadear aumento de mortalidade e de risco cardiovascular, diminuição de sensibilidade insulínica, piora de qualidade de vida e aumento do risco de osteoporose. Vários estudos já demonstraram que a dose de reposição deve ser a menor possível para reduzir sintomas, respeitando os limites fisiológicos de secreção de cortisol. Outra dificuldade na reposição é a ausência de um marcador fidedigno da ação dos corticosteróides, devendo ser realizada monitoração baseada apenas em avaliação clínica. Revisamos neste artigo as morbidades associadas à reposição inadequada de glicocorticóides e as discussões a respeito da melhor maneira de se efetuar esse tratamento, visando à melhora de qualidade de vida e diminuição de complicações. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1143-1147.**

Abstract

Glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency remains controversial. The excess of glucocorticoid intake may cause increased mortality and cardiovascular risk, reduction in insulin sensitivity, poor health-related quality of life and increased osteoporosis risk. Several studies have shown that replacement intake should be the lesser possible to treat symptoms, respecting the physiological limits of cortisol production. Because there is no reliable biochemical parameter of glucocorticoid action, monitoring of glucocorticoid replacement therapy is mainly based on clinical assessment. Here we review the morbidity associated with inadequate glucocorticoid replacement and the discussions regarding the best treatments available, in order to improve the health-related quality of life and to reduce the complications associated with glucocorticoid therapy. **Endocrinol diabetes clin exp 2010; 1143-1147.**

INTRODUÇÃO

Em 1855 *Thomas Addison* descreveu uma doença fatal, a qual levou o seu nome, caracterizada por hiperpigmentação e avidez por sal, decorrente de uma destruição da glândula adrenal, o que levava à insuficiência adrenal primária. No começo dos anos 50, iniciou-se a reposição hormonal com cortisona ainda com uma grande porcentagem de óbitos (1).

Atualmente, tanto o diagnóstico clínico como o laboratorial são feitos sem dificuldades, o que diminuiu consideravelmente a mortalidade por esta doença. Estudos atuais têm demonstrado que a dose para reposição de glicocorticoide deve ser semelhante à dose fisiológica. O tratamento com doses maiores baseia-se em equipotência anti-inflamatória e promove diminuição de qualidade de vida e alterações metabólicas semelhantes

às da Síndrome de *Cushing* (2,3,4).

Diante da falta de biomarcadores fidedignos para avaliação da adequabilidade da reposição de glicocorticóides e da propriedade farmacocinética dos glicocorticóides usados, a otimização de doses ainda é um problema no tratamento da insuficiência adrenal (IA) (1). Em virtude disto, colocamos em debate o tratamento convencional da IA. É necessário discutir se a reposição convencional é capaz de imitar o ritmo circadiano do cortisol, as necessidades individuais durante o estresse, além de avaliar a morbimortalidade da reposição inadequada, e, finalmente, definir se “a arte de imitar a vida” está realmente ao nosso alcance no tratamento da IA.

O PECADO DA REPOSIÇÃO EM EXCESSO

Aumento da mortalidade por doença cardiovascular por reposição excessiva com glicocorticoide

Estudos têm demonstrado uma maior mortalidade por câncer, doença respiratória e infecção em portadores de IA. No entanto, a maior causa de morbi-mortalidade nesses pacientes é a doença cardiovascular (DCV) (1). O *Scandinavian Study* avaliou indivíduos com hipopituitarismo, em uso de doses convencionais de corticosteróides, evidenciando nesses pacientes, níveis de colesterol total, triglicerídeos, glicemia de jejum e HbA1c elevados, assim como maior circunferência abdominal. No entanto, o grupo de pacientes recebendo doses de hidrocortisona (HC) equivalentes a um máximo de 20mg/dia não apresentou *end points* diferentes daqueles de pacientes que não usavam corticoide. Todos os casos novos de diabetes *mellitus*, acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM) ocorreram no grupo tratado (5,6).

Estudo escocês corroborou que reposição com doses superiores a 30mg/dia de HC estava associada a eventos cardiovasculares subsequentes, como AVC e IAM (7).

Consequências no metabolismo da glicose

Altas doses de glicocorticóides causam resistência insulínica e diabetes, porém doses baixas ainda são alvo de discussão. Um leve aumento do cortisol sérico tem efeito imediato na inibição da secreção de insulina, mesmo sem modificação dos níveis de glicose circulante. Em indivíduos normais, nota-se maior intolerância à glicose durante a tarde e início da noite quando comparada às primeiras horas da manhã (8). Sendo assim, a secreção circadiana de cortisol pode ser em parte responsável pelas variações diurnas normais na tolerância à glicose. Picos de cortisol acima do limite fisiológico estão associados a uma redução da sensibilidade periférica à insulina, que se inicia cerca de 4 a 6 horas após a tomada do corticosteróide e persiste por mais de 16 horas (9). Dessa forma, a reposição fisiológica

*Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: marinabay@ig.com.br

de HC pode ser crucial para a manutenção da homeostase da glicose (1). É importante ressaltar que hipoglicemia faz parte do quadro de IA, sendo causa de mortalidade em pacientes que usam esquemas de subdose de reposição (1,9).

Qualidade de vida

As terapias de reposição vigentes são incapazes de restaurar a qualidade de vida em pacientes com insuficiência adrenal. As queixas predominantes são fadiga, falta de energia, depressão, ansiedade e diminuída habilidade de realizar atividades cotidianas. Um estudo holandês demonstrou que 50% desses pacientes se consideram inaptos para o trabalho e 30% necessitam de ajuda nas atividades domésticas. Os efeitos da insuficiência adrenal na qualidade de vida são comparáveis aos de pacientes com insuficiência cardíaca, pé diabético ou em hemodiálise crônica. Quanto mais alta a dose de reposição de glicocorticóide, pior a qualidade de vida (1,2,3,9).

O maior problema no tratamento clínico de portadores de insuficiência adrenal é o manejo da dose diária total de reposição e seu fracionamento (10). Pacientes com IA apresentam uma percepção baixa tanto de saúde geral quanto de vitalidade, além de manifestarem alta fadiga física e mental.

A avaliação de questionários de qualidade de vida para pacientes em tratamento com corticosteróide é comparável a de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, independente da idade ou sexo (10,11). Indivíduos em reposição convencional apresentam principalmente fadiga matinal, a qual melhora no meio da manhã, com queda gradual ao longo do dia (11).

Os regimes de reposição vigentes previnem crises adrenais agudas, mas aparentemente falham na restauração de qualidade de vida dos pacientes afetados. Devido à dificuldade de monitorar a quantidade circulante de corticóide reposto e à inabilidade do mesmo de imitar o ritmo circadiano ou a resposta ao estresse, o endocrinologista deve se guiar pela história clínica e questionários de qualidade de vida. Muitas vezes a queixa do paciente é interpretada como deficiência na reposição, fazendo com que se eleve a dose de glicocorticóide reposto, contribuindo para piora da qualidade de vida.

Em um estudo de Lovas e cols, os portadores de Doença de Addison responderam a 3 questionários de qualidade de vida, com questões quanto à tendência à exaustão, sintomas gástricos, dor em membros, queixas cardíacas, vitalidade, percepção geral de saúde, saúde mental, funções emocional, psicossocial e física (12,13,14). Análises dos resultados evidenciaram que pacientes com doses de reposição de hidrocortisona maiores que 30mg/dia apresentaram redução subjetiva e significativa da qualidade de saúde, especialmente nos quesitos função física e percepção de saúde geral. Não houve diferença significativa nos níveis de depressão entre as diferentes dosagens. Já na questão ansiedade, a dose de hidrocortisona teve relação positiva. Pacientes com doses maiores que 30mg/dia se queixaram principalmente de sintomas gástricos e cardíacos. Também se demonstrou no estudo que pacientes com esquemas de reposição divididos em 3 vezes por dia queixavam-se de pior qualidade de vida, independente da dose de glicocorticóide. O principal achado foi a evidência de diferenças pouco significativas na qualidade de vida subjetiva entre pacientes em uso de doses diversas de hidrocortisona e com esquemas de reposição em duas ou três vezes por dia, apesar de ter demonstrado melhor tolerabilidade, pelos pacientes, de esquemas de reposição duplos em comparação aos triplos. No entanto, existem evidências de que a divisão do glicocorticóide em 3 tomadas diárias aumenta a excreção de cortisol livre urinário e diminui os níveis de ACTH. A única exceção a esses achados foi nos pacientes em uso de doses de hidrocortisona superiores a 30mg/dia, os quais apresentaram diminuição evidente da qualidade de vida em relação aos pacientes em tratamento com doses menores (12,13).

Um pequeno estudo com 14 pacientes demonstrou que

o esquema de duas vezes por dia é melhor do que esquema único diário, no quesito qualidade de vida. Em outro estudo pequeno com sete pacientes, o esquema tríplice mostrou-se mais benéfico que o duplo. Porém em ambos os estudos, as doses diárias de hidrocortisona foram superiores às recomendadas, 30mg/dia no primeiro e 30-50mg/dia no segundo (14,15).

Novas apresentações de liberação lenta de glicocorticóide estão sendo desenvolvidas e possivelmente poderão mimetizar melhor o ritmo circadiano do cortisol, com aumento hormonal antes do despertar matinal, melhorando muito a qualidade de vida de pacientes com insuficiência adrenal (12). Outra possibilidade futura, são trabalhos mostrando que a reposição com hidrocortisona poderá ser monitorada com medidas seriadas de cortisol salivar nas 24 horas (16).

Interferência na qualidade do sono

A atividade sono-despertar e o ritmo circadiano do cortisol têm pulsos independentes gerados no núcleo supra-quiasmático, no entanto, existe um controle de alça curta entre a produção do cortisol e estímulos nervosos geradores do sono e do despertar (2). A manutenção deste equilíbrio é fundamental na qualidade do sono em indivíduos submetidos à terapia de reposição. No início do sono, os níveis de cortisol são baixos, aumentando na segunda metade, especificamente na fase REM, com elevação gradual até o despertar. O sono profundo não acontece até que a atividade corticotrófica esteja baixa. Aumentos dos níveis de cortisol à noite estão associados a sono leve e insônia. Da mesma forma, o hipoadrenalismo causa problemas de continuidade do sono, o que melhora com a reposição. No entanto, excesso de glicocorticóide exógeno em indivíduos normais reduz sono REM. Sendo assim, é possível que reposições de cortisol mais fisiológicas sejam capazes de imitar o sono semelhante ao dos indivíduos normais (17,18).

Ação da reposição excessiva no osso

A ação predominante dos glicocorticóides é diminuição da formação óssea, por inibição osteoblástica e por aumento da apoptose dessas células, assim como dos osteócitos maduros (19). Antagonizam a ação anabolizante do PTH no osso, assim como diminuem a produção do IGF-1 e aumentam a reabsorção óssea. Não só há diminuição óssea como a diminuição do acréscimo mineral ósseo (19,20). Os glicocorticóides inibem a síntese de protegerina, inibidor da função osteoclástica, e estimulam o receptor *activator of nuclear factor kappa-B (RANK)*, fator importante na formação do osteoclasto. Doses altas de corticosteróide estimulam o RANK, com conseqüente perda de massa óssea, além de inibirem a absorção intestinal de cálcio através da inibição da síntese renal da 1,25-hidroxi-vitamina D e de aumentarem a excreção urinária de cálcio (21). Doses altas de corticosteróide também podem suprimir a função osteoblástica por reduzir os níveis de osteocalcina, cuja diminuição é dose dependente. Os níveis de osteocalcina caem gradualmente à medida que aumentam os níveis de cortisol.

Reposição com doses baixas de glicocorticóide não mostrou diferença na densidade mineral óssea (DMO). Estudos têm demonstrado uma correlação linear negativa entre dose e densidade óssea na coluna lombar apenas em homens.

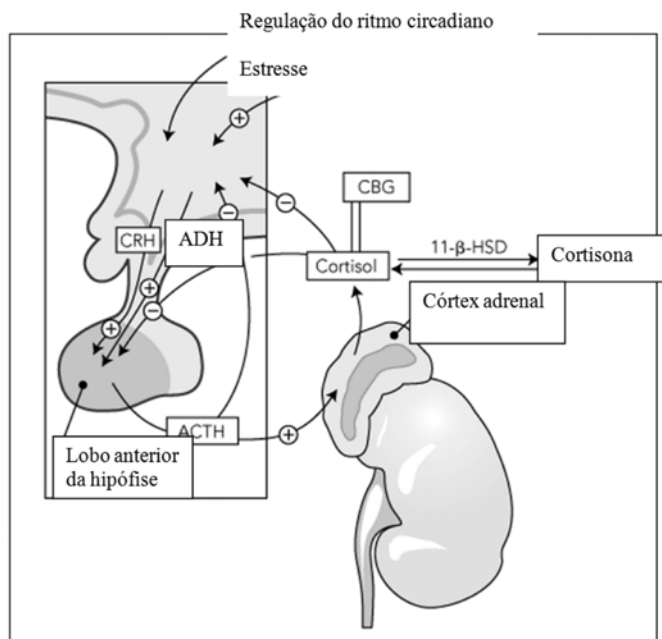
Osteoporose é mais provável com uso excessivo de glicocorticóides (16), havendo risco apenas nos pacientes em uso de doses maiores ou iguais a 30 mg/dia de hidrocortisona. Pacientes com doses adequadas não necessitam de monitoração regular de densidade mineral óssea (3). Estudos demonstram maiores efeitos adversos no *turnover* ósseo em pacientes em uso de agentes de longa ação (4,14).

Reposição de corticosteróide em infusão circadiana mantém o ritmo circadiano da osteocalcina. Apesar disso, a influência da reposição de glicocorticóide no metabolismo ósseo e no risco de fratura ainda não está totalmente estabelecida, havendo a

necessidade de mais estudos (2,19,20,21).

Reposição diante de um estresse

O cortisol é produzido pela zona fasciculada da adrenal em resposta ao estímulo do ACTH, que por sua vez é liberado pela ação do CRH. O ADH tem ação na liberação do ACTH podendo ser usado na prova de estímulo para liberação de ACTH. O cortisol é o único esteróide adrenal que realiza retroação negativa ao nível de hipotálamo e hipófise. Cerca de 5% do cortisol circula livre na corrente sanguínea, sendo o restante transportado pela *corticosteroid binding globulin* (CBG). A regulação periférica celular é feita através da enzima 11-hidroxiesteróide tipos 1 e 2, como ilustrado na Figura 1 (23).



Interação entre hipotálamo-lobo anterior da hipófise e adrenal. Existe um mecanismo de retro-ação positiva e negativa, de alça curta entre hipotálamo e pituitária e outro de alça longa entre hipotálamo-hipófise e adrenal. O estresse assim como o ADH são liberadores de ACTH. O cortisol circula na forma ativa (livre) e transportado pela transcortina (CBG). Periféricamente existe um mecanismo dirigido pela enzima 11 beta hidroxiesteróide tipo 2 que inativa o cortisol em cortisona que por sua vez através da 11 β HSD tipo 1 transforma a cortisona em cortisol para manter o ritmo circadiano e a resposta fisiológica ao estresse. Adaptado da ref 12

Esteban et al e Kerrigan et al mostraram que a produção de cortisol em indivíduos normais é bem menor do que se previa, cerca de 5.7 mg/m²/dia ou 10 mg/dia (24,25).

O cortisol tem um papel importante para a sobrevivência diante de um estresse. Anestesia, cirurgia, trauma, doenças graves agudas e crônicas cursam com ACTH elevado. Além dos efeitos deletérios já citados, altas doses de corticosteroide alteram o tônus vascular por potencializar a ação das catecolaminas. Outro papel importante é o efeito anti-inflamatório no sistema imune (26).

A cirurgia é um exemplo típico de estresse. No período cirúrgico inicial, especialmente no início da anestesia e durante a entubação, o ACTH e o cortisol alcançam produção máxima. Em cirurgia cardíaca, a produção de cortisol eleva-se ao nível máximo cerca de 30 minutos após a extubação, alcançando uma média de 744nmol/L (variação 645-1062nmol/L). Os níveis de ACTH retornam à normalidade mais rapidamente, dentro de um período de 24 horas, enquanto o cortisol demora cerca de 48 a 72 horas para atingir normalização, após cirurgia de médio a grande porte. Para uma produção normal diária de 10mg de cortisol, durante e após uma cirurgia, esse valor sobe para 75-150mg/dia. Com estes achados, pode-se entender

porque a reposição de corticóide em um portador de IA deve ser elevada durante procedimentos cirúrgicos, o que deve durar cerca de 3 dias, retornando, posteriormente, às doses habituais. Doses preconizadas de hidrocortisona para cirurgia de grande porte são de 200mg/dia (alta dose), diminuindo nos dias subseqüentes, com retorno ao normal no terceiro dia pós-operatório. Como estudos mostram que a produção diária do cortisol frente a este tipo de cirurgia varia de 75-150mg/dia, não há necessidade de uso de doses diárias maiores do que 200mg/dia de HC (26,27,28,29).

Como monitorar a reposição de glicocorticóide?

Em pacientes com hipopituitarismo, o ACTH plasmático é baixo e não muda com a reposição com hidrocortisona. Nos portadores de IA primária, os níveis plasmáticos de ACTH são altos e caem até níveis normais após a reposição. Portanto, o ACTH não deve ser usado para monitorar o tratamento da insuficiência adrenal primária ou secundária (30).

O cortisol livre urinário tem demonstrado, em alguns relatos, ser um bom exame de monitoramento; no entanto seu uso ainda é questionado devido à grande variabilidade interindividual (31). Logo após o uso da hidrocortisona, existe uma rápida saturação da CBG, o que leva a uma transitória, mas elevada eliminação do cortisol urinário (1,31). Alguns recomendam dosagens seriadas de cortisol e avaliação da curva durante o dia e a noite para acessar a adequabilidade da reposição hormonal, mas outros sugerem que a avaliação clínica é suficiente (1,31,32).

Outro exame também ainda sob avaliação e sem nenhum consenso é a dosagem do cortisol salivar em múltiplos horários e sua análise relacionada com indivíduos normais. Existe uma correlação muito pobre entre os níveis do cortisol plasmático e salivar, além de uma alta variabilidade interindividual (33,34).

Por não haver um marcador fidedigno da ação dos corticosteróides, monitoração da reposição de glicocorticóides deve se basear em avaliação clínica, através da procura de sinais e sintomas de reposição excessiva ou deficiente. Fadiga, náuseas, mialgia, falta de energia e perda de peso podem indicar deficiência na reposição; enquanto ganho de peso, obesidade central, osteoporose, intolerância à glicose e hipertensão sugerem excesso de hormônio (1,2,23).

O que é uma reposição ideal?

A reposição ideal de glicocorticóides deveria mimetizar o ciclo circadiano normal do cortisol, com um nadir antes de dormir e um pico antes do despertar matinal. Além disso, deveria ter poucos efeitos colaterais e pouca variabilidade interindividual no metabolismo da droga, podendo-se dessa forma, prever e monitorar a dose adequada. Infelizmente, não há dados suficientes de comparação entre os diversos regimes disponíveis com glicocorticóides de curta duração (cortisona, hidrocortisona) e de longa duração (prednisona, prednisolona, dexametasona) (4,34).

A hidrocortisona tem uma biodisponibilidade de cerca de 100%, e os níveis de cortisol ascendem rapidamente após 30 minutos da ingestão, com pico máximo de concentração em 1 a 2 horas, seguido por um declínio rápido até níveis indetectáveis após 5 a 7 horas (3,4,35). No entanto, após uma dose alta, a capacidade da CBG é excedida em aproximadamente 25mcg/dl. Como resultado, os níveis séricos de cortisol livre aumentam, sendo rapidamente filtrados pelo rim, acarretando um declínio rápido dos níveis de cortisol total, seguido por uma queda mais lenta. Um estudo observou que após uma dose única de 25mg de hidrocortisona, a concentração urinária de cortisol livre permanecia elevada por 24 horas, enquanto que a administração dessa mesma quantia em 5 doses fracionadas mostrava níveis de cortisol urinário normais (4,36). A dose de glicocorticóide necessária para reposição se baseia na quantidade aproximada de cortisol deficiente, havendo diversas

maneiras de se efetuar essa substituição (em duas ou três frações, com doses entre 15 e 25mg/dia) (34). Uma dose diária de 15 a 25 mg/dia de hidrocortisona parece ser suficiente para pacientes com insuficiência adrenal, havendo uma necessidade um pouco maior para pacientes com doença primária (20 a 25 mg/dia). Doses acima de 30 mg/dia devem ser consideradas suprafisiológicas (3,34).

Devido à sua meia-vida curta, a hidrocortisona deve ser administrada em 2 ou 3 doses diárias, tendo o esquema tríplice maior mimetização da curva do cortisol. Um regime duplo típico consiste na tomada de dois terços da dose diária no despertar matutino e um terço no final da tarde, tentando simular um ritmo circadiano. O esquema tríplice usa doses decrescentes de hidrocortisona pela manhã, à tarde e à noite (por exemplo, 10-5-2.5 mg). A maioria dos regimes evita doses noturnas, pois a secreção de cortisol entre 6 PM e 3 AM é mínima (4,13), não devendo ser administradas doses logo antes de dormir, pelo risco de provocar distúrbios do sono devido aos altos níveis de cortisol. Estudos associando a reposição de glicocorticóide e qualidade de vida demonstram que esquemas duplos são superiores aos de dose única diária de hidrocortisona. Já a decisão entre esquemas duplos e triplos depende de preferências individuais e circunstâncias específicas do paciente em questão (3,31,34,37). Apesar de alguns pacientes apresentarem boa resposta a administrações em dose única diária, os autores recomendam que se divida o total diário de glicocorticóide em frações, mantendo-se dose única apenas nos pacientes já em uso desse esquema e sem queixas vespertinas (4).

Uma desvantagem da hidrocortisona é o fato de promover um pico tardio do cortisol, deixando um período da manhã sem cobertura de glicocorticóide. A insuficiência adrenal transitória matinal poderia ser responsável pelos sintomas de fadiga, náusea e cefaléia presentes ao despertar, sendo aliviados após 30 a 60 minutos da dose matinal de hidrocortisona. Alguns pacientes preferem tomar a dose matutina de HC de manhã cedo e voltar a dormir por mais algumas horas (4,31). Estudos demonstram que a administração de hidrocortisona à noite promove aumento de insulina e glicemia, evidenciando efeito metabólico mais desfavorável que a administração matinal da mesma dose (14,34). No entanto, preparações de liberação lenta estão sendo desenvolvidas para solucionar esse problema (4).

Inicialmente, a terapia da insuficiência adrenal era feita com cortisona na dose de 25mg pela manhã e 12.5mg à noite, mas atualmente, essa droga é pouco usada, pois necessita de conversão hepática em cortisol, através da 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1, para se tornar bioquimicamente ativa (30). Por isso, a hidrocortisona acaba sendo o corticóide de curta duração preferido (3,4,38).

As doses de glicocorticóide devem ser aumentadas se houver uso concomitante de substâncias que aumentam a inativação do corticóide através da indução da enzima CYP3A4 no fígado, como a rifampicina, carbamazepina, fenitoína, pioglitazona e fenobarbital (3,4,39). Excesso de hormônios tireoidianos, seja por hipertireoidismo ou por aumento de doses de levotiroxina exógena, aumenta o *turnover* da hidrocortisona / cortisol, havendo necessidade de reajuste da dose de reposição de glicocorticóide. Por essa razão, pacientes com hipopituitarismo recém-diagnosticado devem receber reposição de glicocorticóides antes de iniciar a levotiroxina, sob o risco de precipitar crise adrenal (39).

Os glicocorticóides de longa duração propiciam menos mudanças nos níveis séricos de cortisol durante o dia do que os agentes de curta ação, porém não se sabe se há importância clínica nisso. A dose usual de prednisona varia de 2,5 a 7,5mg/dia e a de dexametasona 0,25 a 0,75 mg/dia (4,40). Porém essa equivalência de dose é baseada em atividade anti-inflamatória, o que representa apenas um dos aspectos

das ações fisiológicas dos glicocorticóides. Além disso, apresentam mínima ou nenhuma ação mineralocorticóide, ao contrário da hidrocortisona. A prednisona, assim como a cortisona, requer ativação hepática pela 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1, para se transformar na forma ativa prednisolona (41). Os agentes de longa ação podem ser úteis em pacientes não aderentes a esquemas múltiplos ou naqueles com sintomas importantes no final do dia ou no início da manhã, sem melhora com reposição fracionada tríplice de hidrocortisona (4,37,38). Não é desejável seu uso para reposição crônica, principalmente por sua ação desfavorável no período noturno consequente à sua ação prolongada e limitações para titulação da dose (3,40).

Os autores sugerem a menor dose possível de glicocorticóide, suficiente para aliviar os sintomas da insuficiência adrenal e para evitar sintomas de excesso de glicocorticóide.

Portanto, são necessárias maiores pesquisas em busca de novas drogas substitutivas que possam simular o perfil fisiológico do cortisol sem influência na qualidade de vida ou desencadeamento de morbidades ou aumento da mortalidade em portadores de insuficiência adrenal.

CONCLUSÃO

A reposição de glicocorticóides na insuficiência adrenal permanece um desafio na prática médica. Admite-se que o excesso de glicocorticóides tenha um importante papel no aumento de morbimortalidade nesses pacientes, e que a dose de reposição deva ser a menor possível, suficiente para prevenir crises adrenais e suprir as necessidades fisiológicas normais do organismo. Também, define-se que o fracionamento de doses é melhor do que a administração em dose única para melhora da qualidade de vida, porém ainda é controverso qual o fracionamento mais adequado. A hidrocortisona é considerada medicação de escolha. A monitoração da reposição persiste controversa, e, como não há marcadores laboratoriais fidedignos, a avaliação deve ser clínica, baseada na procura de sinais e sintomas de deficiência ou excesso de hormônio. Novas apresentações de liberação lenta de glicocorticóide estão sendo desenvolvidas e, possivelmente, poderão mimetizar melhor o ritmo circadiano do cortisol, melhorando consideravelmente a qualidade de vida desses pacientes.

Referências

1. Nicole Reisch, Wiebke Arlt. FineTuning for Quality of Life: 21st Century of Addison's Disease **Endocrinol Metab Clin N Am** 2009;38 407-418
2. Debono, M., Ross, RJ & Newell-Price, J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. **European Journal of Endocrinology** 2009; 160, 719-729
3. Bleicken, B., Hahnert, S., Loefflert, M. et al. Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency. **Clinical Endocrinology** 2010; 72, 297-304
4. Nieman, L.K., Lacroix, A and Martin, K.A. Treatment of adrenal insufficiency in adults. **UpToDate**, última atualização outubro 2009.
5. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, Sjoberg O, Nilsson B, Ekblom A, Blomqvist P & Kampe O. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. **Clinical Endocrinology** 2008; 69 697-704.
6. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haggstrom M, Mattsson A & Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 2006; 913954-3961.
7. Wei L, MacDonald TM & Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. **Annals of Internal Medicine** 200;4 141 764-770.
8. Plat L, Byrne MM, Sturis J, Polonsky KS, Mockel J, Fery F & Van Cauter E. Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion

- and glucose regulation in humans. **American Journal of Physiology** 1996; 270 E36–E42.
9. McConnell EM, Bell PM, Ennis C, Hadden DR, McCance DR, Sheridan B & Atkinson AB. Effects of low-dose oral hydrocortisone replacement versus short-term reproduction of physiological serum cortisol concentrations on insulin action in adult-onset hypopituitarism. **Clinical Endocrinology** 2002; 56 195–201
 10. Kristian Løvås, Suzanne Curran, Marianne Øksnes, Eystein S. Husebye, Felicia A. Huppert, and V. Krishna K. Chatterjee. Development of a Disease-Specific Quality of Life Questionnaire in Addison's Disease. **J Clin Endocrinol Metab** 2010; 95: 545–551
 11. Bleicken, B., Hahnert, S., Loefflert, M. et al. Influence of hydrocortisone dosage scheme on health-related quality of life in patients with adrenal insufficiency. **Clinical Endocrinology**; 2010 72, 297–304
 12. Groves RW, Toms GC, Houghton BJ & Monson JP. Corticosteroid replacement therapy: twice or thrice daily? **Journal of the Royal Society of Medicine** 1988; 81 514–516.
 13. Mah PM, Jenkins RC, Rostami-Hodjegan A, Newell-Price J, Done A, Ibbotson V, Tucker GT & Ross RJ. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. **Clinical Endocrinology** 2004; 61 367–375.
 14. Crown A, Lightman S. Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2005; 63:483–492
 15. Peacey SR, Guo CY, Robinson AM, Price A, Giles MA, Eastell R, Weetman AP. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? **Clin Endocrinol (Oxf)** 1997;46: 255–261
 16. Arlt W, Rosenthal C, Hahner S, Allolio B. Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2006; 64:384–389
 17. Buckley TM & Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 2005; 90 3106–3114.
 18. Lovas K, Husebye ES, Holsten F & Bjorvatn B. Sleep disturbances in patients with Addison's disease. **European Journal of Endocrinology** 2003 148 449–456.
 19. Rosen H, Rosen C, Mulder J. Pathogenesis and clinical features of glucocorticoid-induced osteoporosis **UpToDate** Última atualização em 2009
 20. Manolagas, SC, Weinstein, RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. **J Bone Miner Res** 1999; 14:1061
 21. Rubin, MR, Bilezikian, JP. Clinical review 151: The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87:4033.
 22. Valero MA, Leon M, Ruiz Valdepenas MP, Larrodera L, Lopez MB, Papapietro K, Jara A & Hawkins F. Bone density and turnover in Addison's disease: effect of glucocorticoid treatment. **Bone and Mineral** 1994 26 9–17.
 23. Caroline Jung and Warrick J Inder. Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. **MJA** 2008; 188 (7): 409-413
 24. Esteban NV, Loughlin T, Yergely AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. **J Clin Endocrinol Metab** 1991; 72: 39-45.
 25. Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, et al. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. **J Clin Endocrinol Metab** 1993; 76: 1505-1510
 26. Jabbour SA. Steroids and the surgical patient. **Med Clin North Am** 2001; 85: 1311-1317.
 27. Crown A, Lightman S. Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2005; 63: 483-492
 28. Widmer IE, Puder JJ, König C, et al. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. **J Clin Endocrinol Metab** 2005; 90: 4579-4586
 29. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, et al. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. **N Engl J Med** 1992; 326: 226-230
 30. Scott RS, Donald RA, Espiner EA. Plasma ACTH and cortisol profiles in Addisonian patients receiving conventional substitution therapy. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1978;9(6):571–6.
 31. Howlett TA. An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1997;46(3):263–8.
 32. Wong V, Yan T, Donald A, McLean M. Saliva and bloodspot cortisol: novel sampling methods to assess hydrocortisone replacement therapy in hypoadrenal patients. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2004; 61:131–137
 33. Løvås K, Thorsen TE, Husebye ES. Saliva cortisol measurement: simple and reliable assessment of the glucocorticoid replacement therapy in Addison's disease. **J Endocrinol Invest** 2006; 29:727–731
 34. Derendorf H, Mollmann H, Barth J, Mollmann C, Tunn S & Krieg M. Pharmacokinetics and oral bioavailability of hydrocortisone. **Journal of Clinical Pharmacology** 1991 31 473–476.
 35. Arlt W & Allolio B. Adrenal insufficiency. **Lancet** 2003; 361 1881–1893.
 36. Coursin, DB, Wood, KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. **JAMA** 2002; 287:236
 37. Groves RW, Toms GC, Houghton BJ, et al. Corticosteroid replacement therapy: twice or thrice daily? **J R Soc Med** 1988;81(9):514–6.
 38. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. **Lancet** 2003;361(9372):1881–93
 39. Liddle C, Goodwin BJ, George J, Tapner M & Farrell GC. Separate and interactive regulation of cytochrome P450 3A4 by triiodothyronine, dexamethasone, and growth hormone in cultured hepatocytes. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** 1998 83 2411–2416
 40. Kimberly RP, "Glucocorticoids," **Curr Opin Rheumatol**, 1994, 6(3):273-80
 41. Tomlinson JW & Stewart PM. Cortisol metabolism and the role of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase. **Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism** 2001 15 61–78.

Recebido em: 19-01-2010

Revisado em: 27-01-2010

Aceito em: 29-01-2010

Conflito de interesse: nada a declarar

Endereço para correspondência:

Marina Rech Bay

Endereço: Alameda Augusto Stelfeld, 1908 – Serviço de Endocrinologia - Curitiba - PR, Brasil, CEP 80730-150

Levemir™ uma vez ao dia^{1,2} pode mudar a história dos seus pacientes.

Levemir™, a insulina basal da Novo Nordisk tem ação de até 24 horas no DM2, promovendo menor ganho de peso e menos hipoglicemias.^{1,2,3} Com apenas uma aplicação por dia^{1,2}, a história dos seus pacientes pode mudar.



Referências bibliográficas: 1. Klein G, Langlois J, Erdelt L, Demholt B, Novek L, Heise T. All-arms-based basal insulin analogues (insulin detemir and NPH) comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes (Berl. Munch.)* 2007;56(3):290-299. 2. Rosenstock J, Davies M, Himm PD, Larson J, Kover C, Scherfman G. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008 Mar;51(3):400-10. 3. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Pan GM, Roberto VL, Thomsen E. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2006; Oct;28(10):1568-81.

LEVEMIR™ PENFILL® LEVEMIR™ FLEXPEN® insulina detemir. Solução injetável 100 UI/ml, de análogo de insulina de ação prolongada para injeção subcutânea. Apresentações: Embalagem contendo 5 cartuchos de Levemir Penfill, cada um com 3 ml. Embalagem contendo 5 sistemas de aplicação pré-preenchidos e descartáveis, FlexPen, cada um com 3 ml. Levemir após aberto pode ser manido com você em temperatura ambiente (até acima de 30°C) e somente poderá ser consumido em até 6 semanas. Composição: Cada ml contém insulina detemir 100 UI/ml, excipientes e água para injeção. Farmacodinâmica: Levemir é um análogo de insulina basal solúvel de longa ação com um perfil de ação sinérgico com uma ação prolongada. A ação prolongada de Levemir é mediada pela forte autoassociação das moléculas de insulina detemir no local da injeção e ligação de albumina pela cadeia lateral de ácido graxo. A duração de ação é de até 24 horas dependendo da dose, proporcionando a oportunidade para administração de uma ou duas vezes ao dia. Indicação: Tratamento de pacientes com diabetes melitus. Posologia: A dosagem de Levemir deve ser ajustada individualmente. Levemir deve ser administrado uma ou duas vezes ao dia dependendo das necessidades do paciente. Para pacientes que precisam de duas doses ao dia a fim de otimizar o controle de glicose sanguínea, a dose noturna pode ser administrada ou com a injeção noturna, na hora de dormir ou 12 horas após a dose matinal. A transferência de insulinas de ação intermediária ou prolongada para Levemir pode requerer um ajuste de dose e tempo de administração. Como com todas as insulinas, recomenda-se o monitoramento rigoroso de glicose durante a transição e nas semanas iniciais. O tratamento antidiabético concomitante pode necessitar de ajustes na dose e no tempo de ação das insulinas rápidas ou no dose de antidiabéticos orais. Como em todas as insulinas, nos pacientes idosos e nos pacientes com insuficiência renal e hepática, o monitoramento de glicose deve ser intensificado e a dosagem de insulina detemir deve ser ajustada em uma base individual. Os ajustes na dosagem também podem ser necessários se os pacientes apresentarem um aumento na atividade física, mudarem sua dieta usual ou quando apresentarem doenças concomitantes. Contraindicações: Hipoglicemia e hipersensibilidade à insulina detemir ou a qualquer um de seus excipientes. Precauções e advertências: A dosagem inadequada ou a descontinuação do tratamento pode, especialmente no Diabetes Tipo 1, causar hiperglicemia e cetoadidose diabética. Usualmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia ocorrem gradualmente durante um período de horas ou dias. Os sintomas incluem náusea, vômito, sonolência, pele seca e ruibido, boca seca, micção aumentada, sede e perda do apetite, como também respiração com odor cetônico. No Diabetes Tipo 1, os eventos hiperglicêmicos não tratados podem levar a cetoacidose diabética, situação esta potencialmente letal. Hipoglicemia pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação às necessidades de insulina. A omissão de uma refeição ou realização de exercícios físicos não planejados e extenuantes podem causar hipoglicemia. Pacientes cujo controle glicêmico encontra-se melhorado, por exemplo, por terapia insulínica intensificada, podem experimentar uma alteração em seus sintomas de alerta de hipoglicemia e devem ser tratados de acordo. Os sintomas usuais de alerta podem desaparecer em pacientes que tenham diabetes há muito tempo. Normalmente as doenças concomitantes, especialmente as infecções e as condições febris, aumentam as necessidades de insulina do paciente. A transferência de um paciente para um novo tipo ou marca de insulina deve ser realizada sob rígida supervisão médica. As alterações de concentração, marca, tipo, espécie (animal, humana, análogo da insulina humana) e/ou método de fabricação (DNA recombinante ou insulina de origem animal) podem resultar na mudança de dosagem. Pacientes usando Levemir podem requerer uma mudança da dosagem usada com suas insulinas habituais. Caso seja necessário um ajuste de dose, este ajuste pode ocorrer na primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses. Levemir não deve ser administrado intencionalmente visto que pode resultar em hipoglicemia severa. A absorção após administração intramuscular é mais rápida e superior que a absorção após administração subcutânea. Se Levemir for misturado com outras preparações de insulina, o perfil de ação de um ou ambos os componentes individuais mudado. Misturar Levemir com um análogo de insulina de ação rápida como insulina asparta, resulta em um perfil de ação com um efeito máximo inferior e retardado comparado com injeções separadas. Levemir não deve ser usado em bombas de infusão de insulina. A insulina detemir não pode ser utilizada como tratamento primário na cetoacidose diabética e coma hiperosmolar. Gravidez e lactação: Não há experiência clínica com insulina detemir durante a gravidez e lactação. Estudos de reprodução animal não revelaram nenhuma diferença entre insulina detemir e insulina humana com relação a embriotoxicidade e teratogenicidade. Recomenda-se o monitoramento e controle intensificado da glicose sanguínea em mulheres grávidas com diabetes durante toda a gravidez, ou quando houver intenção de engravidar. As necessidades de insulina normalmente declinam no primeiro trimestre, e subsequentemente aumentam durante o segundo e terceiro trimestres. Depois do parto, as necessidades de insulina normalmente retornam rapidamente aos valores anteriores à gravidez. Mulheres que amamentam podem necessitar de ajustes na dieta e na dose de insulina. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Interações medicamentosas: Saiba-se que vários medicamentos interagem com o metabolismo da glicose. As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de insulina: Antidiabéticos orais, inibidores da mononooxidase (MNOAS), agentes beta-bloqueadores não seletivos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), salicatos e álcool. As seguintes substâncias podem aumentar as necessidades de insulina: Tiazóis, glicosídeos, hormônios da tireóide e beta-simpatomiméticos, hormônio de crescimento e danazol. Agentes beta-bloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia e retardar a recuperação da hipoglicemia. O ácido salicílico pode aumentar e diminuir as necessidades de insulina. O álcool pode intensificar e prolongar o efeito hipoglicêmico da insulina. Reações adversas: As reações adversas observadas em pacientes usando Levemir são principalmente dependentes da dose e devido ao efeito farmacológico da insulina. Hipoglicemia é um efeito indesejável comum e pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à sua necessidade. A partir de investigações clínicas, sabe-se que hipoglicemia ocorre em aproximadamente 6% dos pacientes tratados com Levemir. Reações no local da injeção são comumente observadas durante o tratamento com Levemir, isto é, em 2% dos pacientes. Estima-se em 12% a porcentagem total de pacientes tratados que devem apresentar reações adversas ao medicamento. Este produto é um novo medicamento e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança, quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis, ainda não descobertas ou conhecidas. Em caso de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Registro MS: 1.1766.0019. Levemir™ é marca de propriedade da Novo Nordisk A/S. A persistência dos sintomas ou médico deverá ser consultado.

Este medicamento não deve ser utilizado em caso de hipersensibilidade à insulina detemir ou a qualquer um de seus excipientes. O álcool pode intensificar e prolongar o efeito hipoglicêmico da insulina.

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Av. Francisco Matarazzo, 1.500 - 13º andar
CEP 05001-100 - São Paulo/SP - Brasil
© Marca registrada Novo Nordisk A/S
© 2008 Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Ago/2009
www.novonordisk.com.br
Disk Novo Nordisk: 0800 14 44 88
Material destinado à classe médica prescritora



www.mudandoodiabetes.com.br

Levemir™
insulina detemir



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.

Puran T4[®]

levotiroxina sódica



Informações resumidas do produto: PURAN T4[®] (levotiroxina sódica) **INDICAÇÕES:** Como terapia de reposição ou suplementação hormonal em pacientes com hipotireoidismo de qualquer etiologia (exceto no hipotireoidismo transitório, durante a fase de recuperação de tireoidite subaguda). As indicações incluem: cretinismo, mixedema e hipotireoidismo comum em pacientes de qualquer idade (crianças, adultos e idosos ou fase (por exemplo, gravidez)); hipotireoidismo primário resultante de déficit funcional; atrofia primária da tireóide; ablação total ou parcial da glândula tireóide, com ou sem bócio; hipotireoidismo secundário (hipofisário) ou terciário (hipotalâmico). Na supressão do TSH hipofisário no tratamento ou prevenção dos vários tipos de bócios eutireoidianos, inclusive nódulos tireoidianos, tireoidite linfocítica subaguda ou crônica (tireoidite de Hashimoto) e carcinomas foliculares e papilares, tireotropindependentes da tireóide. Como agente diagnóstico nos testes de supressão, auxiliando no diagnóstico da suspeita de hipertireoidismo leve ou de glândula tireóide autônoma. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Hipersensibilidade aos componentes da fórmula, infarto do miocárdio recente, tireotoxicose não-tratada, insuficiência supra-renal descompensada e hipertireoidismo não-tratado. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** A levotiroxina deve ser usada com extremo cuidado em pacientes com distúrbios cardiovasculares, incluindo angina pectoris, falha cardíaca, infarto do miocárdio e hipotensão; se necessário, devem ser utilizadas doses iniciais menores, aumentos pequenos e intervalos maiores entre os intervalos. Cuidados especiais devem ser tomados em pacientes idosos com bócio com função tireoideana normal, que já sofreram infarto do miocárdio ou que apresentam angina pectoris, falha cardíaca ou arritmia com taquicardia. Pacientes com insuficiência adrenal sem o adequado amparo de corticosteróides, contudo em terapia de reposição da tireóide, podem desencadear crise adrenal aguda. A levotiroxina deve ser introduzida muito gradualmente em pacientes idosos e naqueles com hipotireoidismo de longa data a fim de evitar qualquer aumento repentino das necessidades metabólicas. Hormônios da tireóide não devem ser usados para a redução de peso. São necessários cuidados adicionais quando a levotiroxina é administrada a pacientes com diabetes mellitus ou com diabetes insipidus. A posologia deve ser adaptada de acordo com os testes da função tireoideana (TSH +/- L-T4). A monitoração dos pacientes deve ser realizada de acordo com sintomas pré-clínicos, assim como com os testes da função da tireóide. **Uso durante a gravidez e lactação:** A levotiroxina atravessa a barreira placentária em quantidade limitada, mas seu uso não mostrou efeitos adversos no feto. A manutenção dos níveis dos hormônios tireoideanos dentro da faixa normal é vital para as gestantes assegurarem a saúde materna e do feto. Assim, o tratamento com PURAN T4[®] não precisa ser modificado durante a gravidez. Tanto os níveis de TSH quanto os do hormônio tireoideano devem ser monitorados periodicamente e, se necessário, o tratamento deve ser ajustado. Durante a gestação, contra-indica-se a levotiroxina sódica como tratamento adjuvante do hipertireoidismo tratado com drogas antitireóide. A ingestão adicional de levotiroxina pode aumentar as dosagens requeridas das drogas antitireóide. As drogas antitireóide, diferentemente da levotiroxina, atravessam a barreira placentária nas dosagens eficazes, o que pode resultar em hipotireoidismo no feto. Assim, o hipertireoidismo durante a gravidez deve ser tratado com baixas dosagens de um único agente antitireoideano. A amamentação pode continuar durante o tratamento com levotiroxina. A quantidade de levotiroxina excretada pelo leite materno é mínima e não está associada a nenhum efeito colateral ou potencial tumorígeno. Quantidades adequadas de levotiroxina são necessárias para manter a lactação normal. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** 1- anticoagulantes orais: pacientes em terapia com anticoagulantes requerem monitoração cuidadosa quando o tratamento com agentes tireoideanos inicia-se ou é alterado conforme a necessidade de ajuste da dosagem do anticoagulante oral (redução da dose). 2- resinas de troca-iônica (ex.: colestiramina ou sulfato cálcico de poliestireno e sais de sódio): há redução da absorção da levotiroxina ingerida devido à ligação aos hormônios tireoideanos no trato gastrointestinal; deve-se separar a administração de resinas de troca iônica da administração da levotiroxina tanto quanto possível. 3- medicamentos para o trato gastrointestinal (ex.: sucralfato, antiácidos e carbonato de cálcio): ocorre redução da absorção de levotiroxina no trato gastrointestinal; deve-se separar a administração de medicamentos para o trato gastrointestinal da administração da levotiroxina tanto quanto possível. 4- medicamentos indutores enzimáticos (ex.: rifampicina, carbamazepina ou fenitoína, barbitúricos): aumentos no metabolismo tireoideano resultando em redução das concentrações séricas plasmáticas dos hormônios tireoideanos; em terapia de reposição hormonal devem necessitar de aumento nas dosagens do hormônio tireoideano se essas drogas forem administradas concomitantemente. 5- inibidores da protease: houve relatos de perda de efeito terapêutico do levotiroxina quando usado concomitantemente com lopinavir / ritonavir; os sintomas clínicos e os testes de função da tireóide deverão ser cuidadosamente monitorados em pacientes em tratamento com levotiroxina e lopinavir / ritonavir concomitantemente. 6- sais de ferro: o sulfato ferroso reduz a absorção da levotiroxina do trato gastrointestinal; deve-se separar a administração de sais de ferro da administração da levotiroxina tanto quanto possível. 7- Estrogênios (ex.: contraceptivos orais): aumentam a ligação da tiroxina, levando a erros de diagnósticos e tratamentos. Os alimentos podem interferir com a absorção da levotiroxina. Assim recomenda-se a administração de PURAN T4[®] com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção. **REAÇÕES ADVERSAS:** Em geral, as reações adversas da levotiroxina estão associadas a uma dosagem excessiva e correspondem aos sintomas do hipertireoidismo. Podem ocorrer: taquicardia, palpitações, arritmias cardíacas, dor de cabeça, dor de garganta, nervosismo, excitabilidade, insônia, tremores, fraqueza muscular, câibras, intolerância ao calor, sudorese, fôlegos, febre, perda de peso, irregularidades menstruais, diarreia e vômito. Tais efeitos geralmente desaparecem com a redução da dosagem ou suspensão temporária do tratamento. Ocorrem também reações alérgicas, tais como rash e urticária. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** Os comprimidos de PURAN T4[®] devem ser ingeridos com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção. **RECOMENDAÇÕES:** As doses administradas de PURAN T4[®] (levotiroxina sódica) variam de acordo com o grau de hipotireoidismo, a idade do paciente e a tolerabilidade individual. A fim de se adaptar a posologia, é recomendável antes de iniciar o tratamento efetuar as dosagens radioimunológicas do T3, T4 e do TSH. **Hipotireoidismo:** PURAN T4[®] (levotiroxina sódica) deve ser administrado em doses baixas (50 mcg/dia) que serão aumentadas de acordo com as condições cardiovasculares do paciente. Dose inicial: 50 mcg/dia, aumentando-se 25 mcg a cada 2 ou 3 semanas até que o efeito desejado seja alcançado. Em pacientes com hipotireoidismo de longa data, particularmente com suspeita de alterações cardiovasculares, a dose inicial deverá ser ainda mais baixa (25 mcg/dia). Manutenção: recomenda-se 75 a 125 mcg diários, sendo que alguns pacientes, com má absorção, podem necessitar de até 200 mcg/dia. A maioria dos pacientes não exige doses superiores a 150 mcg/dia. A falta de resposta às doses de 200 mcg/dia sugere má absorção, não obediência ao tratamento ou erro diagnóstico. **Supressão do TSH (câncer de tireóide) / nódulos / bócios eutireoidianos em adultos:** dose supressiva média de levotiroxina (T4): 2,6 mcg/kg/dia, durante 7 a 10 dias. Essa dose geralmente é suficiente para obter normalização dos níveis séricos de T3 e T4 e falta de resposta à ação do TSH. A levotiroxina sódica deve ser empregada com cautela em pacientes com suspeita de glândula tireóide autônoma, considerando que a ação dos hormônios exógenos pode somar-se aos hormônios de fonte endógena. **Posologia para crianças:** No recém-nascido, a posologia inicial deverá ser de 5 a 6 mcg/kg/dia em função da dosagem dos hormônios circulantes. Na criança a posologia deve ser estabelecida em função dos resultados das dosagens hormonais e em geral é de 3 mcg/kg/dia. Para as crianças com dificuldades de ingerir os comprimidos, estes devem ser triturados e dissolvidos em pequena quantidade de água administrada em colher ou conta-gotas. Os comprimidos triturados podem também ser administrados com pequenas quantidades de alimentos. A suspensão preparada não pode ser guardada para uso posterior. **Pacientes Idosos:** No idoso a integridade do sistema cardiovascular pode estar comprometida. Por isso, neste paciente a terapia com PURAN T4[®] (levotiroxina sódica) deve ser iniciada com doses baixas, como por exemplo: 25-50 mcg/dia. **SUPERDOSAGEM:** A tempestade tireoideana foi relatada seguindo a uma ingestão massiva ou intoxicação crônica e convulsões; causando arritmias cardíacas, falha cardíaca, coma e até mesmo morte. Em superdosagens agudas, a absorção gastrointestinal pode ser reduzida por carvão ativo. O tratamento frequentemente é sintomático e suporte: betabloqueadores podem ser úteis no controle dos sintomas de hiperatividade simpatomimética. Em casos de superdosagem com altas quantidades, a plasmáfereze deve ser considerada. A superdosagem com levotiroxina requer um acompanhamento por um período mais extenso, uma vez que os sintomas podem ser prolongados por até 6 dias, devido a conversão periférica gradual da levotiroxina em triiodotironina. No adulto a superdosagem manifesta-se por tireotoxicose, caracterizado por cefaleia, irritabilidade, taquicardia, sudorese. Nesses casos as doses devem ser reduzidas consideravelmente ou deve suspender-se o tratamento durante alguns dias, para ser retomado mais tarde com doses menores. Na criança, além da tireotoxicose, uma superdosagem prolongada pode dar origem a uma precocidade da maturação óssea e até mesmo, durante os primeiros meses de vida, a uma craniossinostose prematura. O tratamento poderá ser realizado por meio da administração de medicamentos capazes de antagonizar os efeitos centrais e periféricos dos hormônios, principalmente os decorrentes da atividade simpática aumentada (p. ex. propranolol). Em caso de insuficiência cardíaca, usar digitálicos. Na ingestão aguda de grandes doses de levotiroxina deve-se utilizar medidas visando reduzir sua absorção, hidratação e terapia sintomática. **APRESENTAÇÕES:** Cartucho contendo 30 comprimidos de 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** M.S. 1.1300.1023 Farm. Resp.: Antônia A. Oliveira - CRF-SP 5854 Data de revisão: 02/04/2009. *Para maiores informações antes de sua prescrição, favor ler bula completa do produto.

PURAN T4[®] não deve ser administrado em casos de hipertireoidismo não-tratado. O uso concomitante de carbonato de cálcio reduz a absorção da levotiroxina.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.



sanofi aventis
O essencial é a saúde

Av. Major Sylvio de Magalhães Pedilha, 5.200 - Ed. Atlanta Jardim Morumbi - São Paulo - SP - CEP 05693-000

Farmácia **DASSE77E** Especializada em diabetes

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

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

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

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

**DISK
REMÉDIO
41 3244 9911**

WWW.DIABETESERVICE.COM.BR

ACCU-CHEK PERFORMA

Fabricante: Roche

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

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

Garantia: Permanente



WWW.ACCU-CHEK.COM.BR