

ISSN 1517-6932

# ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA  
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 3 - NÚMERO 4

SETEMBRO, 2003

[www.endocrino.com](http://www.endocrino.com)

## *Genesis*



**O Homem:  
Sempre belo...e jovem!**

# Endocrinologia do Envelhecimento

Até o início do século passado a preocupação do ser humano era a sobrevivência diante de doenças como a tuberculose (o grande mal do início do século), influenza e pneumonia.

Estas doenças impediam que o homem alcançasse a maturidade e a morte acontecia em plena juventude.

A grande maioria delas era devido à desnutrição e à falta de higiene. Com o advento dos antibióticos e a melhoria das condições e hábitos de vida, a grande preocupação da humanidade a partir da década de 70 do século passado tornou-se a luta contra doenças como o câncer, doenças cardiovasculares e doenças crônicas degenerativas como o diabetes.

Finalmente quando a humanidade começou a ganhar mais anos de vida, a luta desenvolvida foi a do HOMEM contra a MORTE por ENVELHECIMENTO.

Doenças degenerativas, como o Alzheimer, desafiam a nossa capacidade de entender a evolução natural do ser humano que culmina com a morte.

Ao lutar contra a degeneração do próprio corpo, conseguimos pontos em relação ao jogo mortal com a natureza sendo que muitos de nós chegamos à senescência, com uma grande diferença entre idade cronológica e biológica. Para vencer a luta contra o tempo, ... senão contra o CRIADOR e chegar até **a fonte da juventude eterna** precisamos entender cada vez mais sobre endocrinologia do envelhecimento.

Entre 1900 e 1991 a expectativa de vida da mulher, que era de 48 anos, passou para 79 anos, sendo a média da menopausa em torno de 51 anos. Assim, a mulher passa 1/3 de sua vida pós menopausa ativa na sociedade e eficiente como força de trabalho. Ao tentar entender a fisiologia do envelhecimento os pesquisadores passam muitas vezes por experiências decepcionantes, como foi a enorme expectativa sobre a Terapia de Reposição Hormonal, com as conclusões do Women Health Initiative.

A perda da função ovariana está associada à alterações marcantes na função hipotálamo-hipófise. Com a idade existe um declínio nos níveis de LH, FSH e da sub-unidade alfa livre das gonadotrofinas (FAS), um marcador superior ao LH da secreção pulsátil do GnRH. Ao se aproximar da menopausa o eixo hipotálamo-hipófise perde a resposta ao *feed back* positivo com o estrogênio (E2). No entanto, existe um aumento na quantidade secretória de GnRH, apesar de uma diminuição de cerca de 30% na frequência de seus pulsos, demonstrando que existe um componente deficitário hipofisário diante de um hipotálamo íntegro.

A alteração de resposta ao *feed back* positivo do E2 não está provado ser idade dependente, no entanto o evento envelhecer sexualmente na mulher culmina com a falência ovariana em secretar E2.

O homem idoso, por sua vez, perde a ritmicidade secretória da testosterona, restando apenas picos matutinos. Ao repor testosterona, deve-se pesar os riscos e benefícios da terapêutica em relação ao coração e à próstata.

Não é só no campo da sexualidade que o ser humano perde na luta contra o envelhecimento. Várias situações dependentes do sistema neuroendócrino, tais como a resistência à insulina, osteoporose, atrofia muscular e obesidade são responsáveis pelo mecanismo de senescência.

Além do envolvimento do eixo hipotálamo-hipófise- glândulas existem alterações envolvendo os sistemas noradrenérgico, dopaminérgico, serotoninérgico, colinérgico, alterações da monoaminoxidase, proopiomelanocortina e peptídeos opióides.

Em relação à secreção de cortisol, seus níveis são normais, perdendo com a idade a ritmicidade, o que pode ser responsável por alterações como a depressão e alteração da memória do idoso.

Apesar da perda do ritmo circadiano do cortisol, a resposta do eixo ao estresse permanece íntegra, contrastando com a diminuição da produção da aldosterona, o que altera as respostas do sistema renina angiotensina às mudanças posturais e o alto consumo de sódio.

A somatopausa, há muito discutida e não entendida, não chegou a nos dar conclusões efetivas a respeito da reposição com GH quanto ao risco benefício.

A fonte da juventude, dependente do GH, ainda está longe de ser alcançada enquanto não formos capazes de saber qual a dose a ser usada sem malefício para continuarmos jovens. Afinal, quem ao assistir COCOON não sentiu um aperto na garganta diante da esperança dos velhinhos, ou mesmo não admirou os que ficaram na terra para cumprir a missão ditada pela natureza!

Em relação ao eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, os níveis de TSH estão pouco elevados e a resposta do TSH ao TRH está diminuída. O T3 e o T4 estão normais, apesar da utilização periférica do T4 estar alterada com o passar da idade. O T3 eleva-se em vigência de doença não tiroídiana grave, aguda ou crônica, concomitante.

Quanto à neuro-hipófise, existe um aumento da síntese do ADH. A sensibilidade dos osmoreceptores também está aumentada, no entanto, o túbulo contornado distal renal torna-se mais insensível à sua ação, o que pode ser responsável pelo síndrome de hiponatremia e hipotensão postural, freqüentes no idoso.

### **Como encarar e o que devemos atacar na luta contra o envelhecimento?**

\*Menopausa: Repor ou não repor; eis a questão, está tudo terminado?

\*Andropausa: A testosterona, sem risco, vai tornar o homem, mais atlético e saudável? Será possível o encontro de outra forma de substituição terapêutica?

\*Doenças cardiovasculares: Vamos resolvê-las se mudarmos o estilo de vida?

\*Diabetes Mellitus: Evitaremos se encontrarmos a cura para a obesidade?

\*Dislipidemias: Melhora do hábitos de vida, abolição do sedentarismo, cura do diabetes, abolição do fumo!

\*Doença de Parkinson - Uma mudança exacerbada do sistema hipotálamo-dopaminérgico?

\*Doença de Alzheimer - Relacionada à redução da função noradrenérgica-hipotalâmica?

\*Depressão - Perda da sensibilidade dos neurônios serotoninérgicos?

\*Insônia - Perda da atividade funcional do ácido gama- butírico?

\*Demência - Um problema de atividade colinérgica com alterações da função cognitiva?

\*Fraqueza e perda de energia - Deficiência do GH? Hiponatremia - Um sistema compensatório ao qual o corpo não consegue responder?

\*Osteoporose - Deficiência de esteróides sexuais e GH?

\*Câncer – Uma alteração no processo de envelhecimento fisiológico?

Quando o Homem chegar a entender e tratar todos estes desafios terá encontrado no **Genesis**, o primeiro homem (ADÃO), pintado por Michelangelo no teto da Capela Sistina, sempre jovem, tocando a MÃO DO CRIADOR!

### **Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba**

#### Referências

- 1- HABIB U. R MASSON E. A Neuroendocrinology of Ageing. **Age and ageing** 2001;30:279
- 2- FERRARI E, MAGRI F, LOCATELLI M et al Chrono-neuroendocrine markers of the aging brain. **Aging Clin Exp Res** 1996;8:320-7
- 3- SHOCK N 1977 Systems integration. In: Finch C, Hayflick L(eds) **Handbook of the Biology of Aging** Van Nostrand Reinhold, New York
- 4- CURTIS H Biological Mechanisms underlying the aging process. **Science** 1963;141:686
- 5- PEARL R The rate of Living 1929 **Alfred Knopf**. New York
- 6- JANET HALL, SABRINA GILL, Neuroendocrine aspects of aging in women. **Neuroendocrinology. Endocrinology and Metabol Clin of North America** 2001;30:63146

**Endocrinologia & Diabetes  
Clínica e Experimental**

Editor Chefe

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)

Editores

André F Piccolomini (UTP)  
Edna J.L.Barbosa (FEPAR)  
João Carlos Repka ( HAC )  
Maria Augusta Zella (FEPAR)  
Paulo Mathias (UEM)  
Salmo Raskin ( PUC-PR- FEPAR )  
Telma L. Skare ( FEPAR )  
Wilson Eik Filho ( UEM )

Editores convidados

Ailema L. Frank (FEPAR)  
Ana Lúcia Fedalto (UTP)  
Anelise R Budel (FEPAR)  
Carlos Caron (FEPAR)  
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)  
Claudio Albino (UEM)  
Denis José Nascimento (UFPR)  
Gleyne L.K.Biagini (FEPAR)  
Hans Graf (UFPR)  
Henrique de Lacerda Suplicy (UFPR)  
João Carlos Simões (FEPAR)  
João Eduardo L. Nicoluzzi (HAC)  
Luis A B. Borba ( HUEC )  
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)  
Luiz Claudio B. de Oliveira (FEPAR)  
Marcos Pereira (FEPAR)  
Paulo Rossi (FEPAR)  
Ricardo Ribeiro Gama ( FEPAR )  
Stênio L.Camacho (FEPAR)  
Tatiana Zacharow (HUEC)

Colaboradores : Residentes de Endocrinologia e  
Diabetes

Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
Cristina Akemi Sugiura  
Luciane Saito  
Juliana Filus Coelho  
Fabrizio Sakabe

Consultoria: Maria Isabel S. Kinasz  
(Bibliotecária FEPAR)

Impressão:

G.M. Editora Paranaense Ltda.  
Tel.: (41) 649-1911 - Fax: (41)649-1616  
BR 277 - Rod. do Café - Km 9,3  
Campo Largo - PR - CEP: 83.600-970  
e-mail: edipar@edipar.com.br  
Revisão final: GEED-HUEC  
Diagramação: Mirnaluci R. Gama  
Sergio Augusto de Lima  
Juarez Borato  
Fabricio Sakabe

Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental é  
uma revista médico-científica trimestral de  
distribuição gratuita.



Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:  
R. Augusto Stelfeld, 1908, 6º andar.  
Curitiba-PR. - Tel: (41) 223-3277.  
site: www.endocrino.com  
e-mail: endocrinohuec@ig.com.br  
Tiragem desta edição: 600 exemplares.

## Sumário

Editorial.....	123
Expediente.....	125
Contribuição Científica	
• Contraceptivos orais e efeitos não relacionados à concepção.....	126
Artigo original	
• Tópicos em Clínica Médica - Qualidade de Vida em Portadores de Fibromialgia:Um Estudo Comparativo com Portadores de Artrite Reumatóide.....	132
Artigo de Revisão	
• Hiperuricemia & Gota.....	135
Artigo original	
• Intervenção Cirúrgica sobre a Tireóide – Experiência de Quatro Anos do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.....	144
Contribuição Original	
• Achados Oftalmológicos do Segmento Anterior em Pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico.....	147
Relato de Casos	
• Nanismo Tanatofórico.....	150
• Contratura Muscular e Miopatia, Outros Componentes do Síndrome de Resistência Insulínica?.....	155
Educação em Diabetes	
• Protocolo para Tratamento do Pé Diabético do Hospital Universitário de Maringá.....	152

**Capa:** MICHELANGELO: GENESIS  
*The creation of Adam: Adam's face*  
[www.christstusrex.org](http://www.christstusrex.org)

# CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA

## CONTRACEPTIVOS ORAIS E EFEITOS NÃO RELACIONADOS À CONTRACEPÇÃO

ANA PAULA BLASKOWSKI<sup>1</sup>

MARIA AUGUSTA ZELLA<sup>2</sup>

Descritores: contracepção hormonal, contraceptivos orais, efeitos não contraceptivos.

Key Words: hormonal contraception, oral contraceptives, non contraceptive effects.

### Resumo

O desenvolvimento dos contraceptivos orais foi um dos maiores avanços na liberdade sexual das mulheres no século passado, sendo capaz de prevenir com segurança 99% das gestações nas mulheres que o empregam de forma correta. Porém, como todos os medicamentos, seu uso leva a efeitos colaterais, os quais podem ser imediatos ou à longo prazo. Este assunto é atualmente alvo de muitos estudos, devido ao fato de seu uso estar sendo relacionado a um maior risco de eventos tais como trombose venosa profunda, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, alteração no perfil lipídico e dos carboidratos, aumento dos níveis pressóricos, aumento na incidência de câncer de mama, dentre outros eventos. Após analisar os resultados de diversos estudos relacionados aos tópicos mencionados, concluímos que no geral, seus efeitos benéficos superam seus riscos e efeitos colaterais. Estes últimos estão diretamente relacionados a uma importante redução na carga hormonal presente nesses medicamentos, a qual diminuiu a ocorrência de graves complicações sem perder a eficácia contraceptiva. No entanto, é importante estar atento tanto às contra-indicações do uso dos mesmos como ao correto acompanhamento das pacientes em uso de contraceptivos orais. **Endocrinol. Diabetes clin exp 2003 ;3: 126-131**

### Abstract

The development of oral contraceptives stands as a major advance in women's freedom in the past century. Due to their ability to prevent pregnancy in 99 percent of women who use them properly, oral contraceptives have revolutionized reproductive choices for women. However, as all other drugs, their use can have side effects. This topic, now, is the objective of a large amount of studies, because they can be associated to a lot of risks: stroke, venous thromboembolic disease, hypertension, coronary heart disease, changes in lipidic and carbohydrate metabolism, breast cancer and others. After the analysis of the results of a large number of studies about this topic, the conclusion is that in general, the benefits overcome the risks and side effects that oral contraceptives can cause. This fact is directly related with the lower dose preparations of these medicines. This change reduced their side effects and preserved their efficiency. **Endocrinol. Diabetes clin exp 2003 ;3: 126-131**

### Introdução

O desenvolvimento dos contraceptivos orais foi um dos maiores avanços na saúde das mulheres no século passado devido a sua propriedade de prevenir a gravidez em 99% das mulheres que o empregam de forma correta, levando a uma verdadeira revolução na escolha reprodutiva da mulher<sup>1</sup>. Porém, como todo medicamento acarreta em efeitos colaterais que, devido à importância de suas possíveis

repercussões, o fez tornar-se alvo de diversas discussões, muitas ainda sem conclusões. O objetivo deste trabalho é mostrar os diversos efeitos das várias classes de contraceptivos orais sobre o organismo e os cuidados que devem ser tomados na escolha dos mesmos.

### Histórico

Os anticoncepcionais hormonais orais (ACHOs) surgiram primeiramente nos EUA, na década de 60. As primeiras pílulas continham uma elevada dosagem hormonal, 150 mcg de estrógeno e 9,85 mg de progestágeno. A dosagem hormonal foi sendo reduzida ao longo do tempo, surgindo posteriormente os ACHOs seqüenciais, e em seguida, os contraceptivos de segunda geração, com 50 mcg de estrógeno, a fim de se reduzir a principal e mais ameaçadora complicação do método: a ocorrência de tromboembolismo<sup>2</sup>. Depois, com o objetivo de se reduzir ainda mais o risco de tromboembolismo e da maioria dos outros efeitos colaterais, a sua dose de estrógeno (etinil-estradiol), foi reduzida para 30 mcg, inaugurando-se a era das pílulas de terceira geração<sup>3</sup>. Atualmente, já estão disponíveis os ACHOs de quarta geração, que associam 30 mcg de etinil-estradiol aos progestágenos: desogestrel, norgestimato e gestodeno, e ainda os que contêm apenas 20 mcg de etinil-estradiol<sup>3</sup>.

Os ACHOs podem ser mono, bi ou trifásicos ou seqüenciais; este último praticamente abandonado pela menor eficácia e possível associação com carcinoma de endométrio. Os seqüenciais continham na primeira fase apenas estrógeno e, depois, associação com progestágeno. As pílulas mono, bi ou trifásicas contêm estrógeno e progestágeno em todos os comprimidos. A monofásica apresenta a mesma dose de ambos os hormônios durante todo o ciclo, já os bifásicos contêm a mesma dose de estrógeno e duas concentrações diferentes de progestágeno e, finalmente, os trifásicos tentam mimetizar as variações hormonais que ocorrem ao longo do ciclo normal<sup>4</sup>.

### Composição dos ACHOs

Atualmente, o estrógeno mais utilizado nos ACHOs combinados é o etinil-estradiol, o qual apresenta vantagem sobre o estradiol por não ser inativado por via oral. A menor dose usada deste hormônio hoje é de 20 mcg. Deve-se levar em consideração que, se por um lado a redução da dosagem estrogênica traz o benefício da menor chance de tromboembolismo, por outro lado propicia um pior controle do ciclo, com maior chance de sangramento intermédio, observando-se melhor controle do ciclo com ACHOs com mais de 30 mcg de estrógeno<sup>5</sup>.

Os progestágenos utilizados nos ACHOs são derivados de duas origens: 19-nortestosterona e 17-hidroxiprogesterona. Os derivados da 19-nortestosterona podem apresentar um certo efeito androgênico por se ligarem aos receptores androgênicos. Fazem parte desse grupo o acetato de noretisterona, diacetato de etinodiol, linestrenol,

1 - Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

2 - Disciplina de Propedêutica Médica da Faculdade Evangélica do Paraná - Serviço de Endocrinologia do Hospital Vita -Curitiba.

E-mail: blaskowski@bol.com.br.

noretinodrel, norgestrel (ou dl-norgestrel), levonorgestrel, norgestimato, desogestrel e gestodeno. Os efeitos metabólicos adversos dos ACHOs, como a redução do HDL - colesterol, resultam da atividade androgênica da progesterona<sup>6</sup>. Os derivados da 17 a-hidroxiprogesterona são: acetato de ciproterona, acetato de medroxiprogesterona, megestrol, dentre outros. O acetato de ciproterona é um progestágeno com potente atividade antiandrogênica, sendo útil em mulheres com hirsutismo, acne e síndrome dos ovários policísticos<sup>6,21,24</sup>. O levonorgestrel é um dos progestágenos mais usados nas pílulas combinadas. Os progestágenos de nova geração são o desogestrel, o gestodeno e o norgestimato, que apresentam uma atividade androgênica menor que os anteriores, derivados da 19 – nortestosterona<sup>7</sup>. Essas progesteronas foram obtidas através de modificações estruturais que diminuíram a atividade androgênica das progesteronas (a qual não é necessária para a contracepção). Essas novas progesteronas, também denominadas de terceira geração, têm eficácia similar às anteriores no que se refere à contracepção<sup>5</sup>. E, além disso, quando comparadas às pílulas que contêm levonorgestrel, têm um menor efeito sobre o metabolismo de carboidratos e lipídios, e são mais eficazes na redução da acne e hirsutismo em mulheres hiperandrogênicas<sup>6</sup>. O desogestrel apresenta afinidades com receptores progestogênicos e androgênicos muito próximos às da progesterona natural, ou seja, sua atividade androgênica é mínima<sup>27</sup>. Já o gestodeno é um delta-15 derivado do levonorgestrol, apresentando atividade depressora das gonadotrofinas mais intensa do que ele. Além disso, seu efeito androgênico é fraco e tem ação antiminerlocorticóide, dificultando o surgimento de hipertensão arterial<sup>4</sup>.

### Mecanismo de ação

Os mecanismos de ação dos ACHOs são vários, sendo o mais importante para contracepção a inibição na liberação das gonadotrofinas induzida pelo estrogênio no meio do ciclo, impedindo a ovulação. Outro mecanismo é a supressão da secreção das gonadotrofinas na fase folicular do ciclo, prevenindo a maturação folicular. Porém, um número significativo de mulheres tem desenvolvimento folicular enquanto toma anticoncepcionais contendo 30 a 35 mcg de etinil-estradiol. Essa observação aumenta a importância da prevenção do pico de secreção de gonadotrofinas no meio do ciclo. Outros mecanismos de ação do estrogênio incluem supressão da produção de esteróides ovarianos pela supressão da secreção de gonadotrofinas e uma possível diminuição na responsividade da hipófise ao hormônio liberador de gonadotrofinas<sup>2,3</sup>. Os mecanismos relacionados a progesterona também podem contribuir para o efeito contraceptivo, incluindo: os efeitos sobre o endométrio, tornando-o menos propício à implantação, alterações no muco cervical que se torna menos permeável à penetração do esperma, e prejudicando a peristalse e motilidade tubária normal<sup>2,3,4,6</sup>.

### Contra-indicações

Existe um número de contra-indicações absolutas e relativas ao uso dos ACHOs<sup>9,10,11,13,16,20,24,26</sup>:

- eventos tromboembólicos prévios ou AVE;
- história de tumor dependente de estrógeno;
- doença hepática ativa, por duas razões teóricas:
  - 1) os ACHOs são metabolizados no fígado, podendo prejudicá-lo;
  - 2) pode haver um risco aumentado de doença hepática aguda em pacientes usando altas doses de ACHOs;
- gravidez: devido ao risco de malformações de trato urinário;
- hipertrigliceridemia;
- Mulheres acima de 35 anos e tabagistas severas (mias

que 15 cigarros/dia).

Além disso, o uso de ACHOs deve ser muito bem avaliado em mulheres com hipertensão mal controlada<sup>9,19</sup> ou em uso de anticonvulsivantes<sup>9</sup>; já o diabetes não é uma contra-indicação ao tratamento, porém, algumas mulheres requerem um ajuste nas doses dos seus medicamentos<sup>20,22</sup>.

### Efeitos colaterais diretos<sup>2,3,6,27</sup>

Os efeitos mais precoces são edema, náusea, mastalgia, cefaléia e alterações de humor; esses efeitos tendem a desaparecer após alguns meses. Um dos principais efeitos desagradáveis dos ACHOs é o sangramento ou hemorragia intermediária, mais usual nos primeiros ciclos (10 – 30%) no início do uso, havendo redução gradual para menos de 10% após o terceiro ciclo. Este fato não é relacionado com diminuição da eficácia, mas reflete quebra tecidual, visto que o endométrio está se adaptando a um novo estágio onde é frágil e atrófico. A frequência do sangramento não está relacionada ao tipo de progesterona<sup>8</sup>. A incidência aumenta nas mulheres tabagistas, provavelmente devido ao fato do cigarro acelerar o metabolismo do estrogênio<sup>8</sup>. A amenorréia durante o uso de ACHOs pode ocorrer em 5 a 10% dos ciclos, sendo também decorrente da atrofia do endométrio<sup>9</sup>.

### Interação medicamentosa<sup>2,3,4,6</sup>

O metabolismo dos ACHOs é acelerado por qualquer medicamento que aumente a atividade da enzima microsomal hepática, como ocorre com o fenobarbital, fenitoína e rifampicina. Isto leva a uma diminuição na eficácia dos contraceptivos nas pacientes em uso dessas medicações. O efeito oposto, uma diminuição na metabolização dos ACHOs, ocorre quando a mulher está em uso de fluconazol, resultando em níveis séricos mais elevados de etinil-estradiol.

### Efeitos sistêmicos dos ACHOs

#### 1. Doenças cardiovasculares<sup>9,10,11,12,13,14,15,16,17,9,24,26</sup>

Os ACHOs têm sido associados com risco aumentado das três maiores doenças cardiovasculares: infarto agudo do miocárdio, doença cerebrovascular e doença tromboembólica. Esses riscos foram avaliados em três grandes estudos<sup>10</sup>: Royal College of General Practitioners (RCGP) Study, The Oxford Family Planning Association Study e The Walnut Creek Contraceptive Drug Study. O risco relativo de mortalidade atribuído por todas as doenças cardiovasculares nos usuários de ACHOs foi significativamente elevado no estudo RCGP (risco relativo de 4.2; em um intervalo de confiança de 95%, 2.3 a 7.7). O mesmo não foi verificado nos outros dois estudos. Informações desses estudos bem como de outros estudos nas décadas de 60 e 70, apesar de inconclusivos, mostram um consenso no fato do risco de doença cardiovascular ser dependente da dose de estrogênio. O estudo RCGP também sugere que a dose de progesterona está relacionada com o risco de infarto, porém, os outros estudos não demonstraram essa associação<sup>10</sup>.

#### 1.1. Infarto agudo do miocárdio (IAM)<sup>9,11,12,13,16</sup>

Estudos mais antigos demonstraram que a incidência de IAM associada a uso de ACHOs deveria estar primariamente relacionada com trombose ou efeitos no mecanismo de coagulação, e não com fatores como alteração no perfil lipídico, pressão arterial ou metabolismo da glicose. Estes dados foram posteriormente reforçados quando em estudos epidemiológicos em humanos e em estudos experimentais com primatas não foi observada aceleração no processo de aterosclerose. Posteriormente, quase todos

os estudos epidemiológicos publicados não evidenciaram risco aumentado de IAM em usuárias de ACHOs bem como não confirmaram a correlação entre a duração do uso de ACHOs e a incidência de IAM<sup>10</sup>.

Um estudo realizado com mulheres entre 15 a 44 anos, uma atualização do RCGP<sup>8</sup> publicada em 1989, mostrou que o uso dos ACHOs atuais só está associado a aumento no risco de IAM em mulheres tabagistas acima de 35 anos. As mulheres que fumavam 15 ou mais cigarros/dia apresentavam, particularmente, maior risco de IAM comparado com as que fumavam menos de 15 cigarros/dia<sup>10</sup>. Um segundo estudo sobre ACHOs confirmou relação do número de cigarros fumados por dia e o risco de IAM<sup>8</sup>. Houve um risco significativamente maior quando o uso de cigarros era maior ou igual 25 cigarros/dia (OR 2.5). Posteriormente, outro *trial* com ACHOs de baixa dosagem desenvolvido nos EUA<sup>17</sup>, corroborou com o fato de que as mulheres com mais de 35 anos e tabagistas tem maior risco de IAM e que por isso não deveriam usar ACHOs. Este risco também foi relacionando com o maior número de cigarros/dia<sup>11</sup>. A importante conclusão foi de que não há evidência de diferença entre os ACHOs de segunda e terceira geração quanto ao risco de IAM<sup>12</sup>.

Um estudo multicêntrico (caso-controle) realizado em Hospitais na África, Ásia, Europa e América Latina, denominado Who Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception<sup>13</sup>, concluiu que o uso de ACHOs combinados está relacionado a um risco aumentado de IAM nas mulheres com fatores de risco cardiovasculares conhecidos, principalmente, hipertensão arterial e o fumo. Em mulheres abaixo de 35 anos e não tabagistas a ocorrência de IAM é extremamente rara, enquanto mulheres mais velhas, fumantes, têm risco substancialmente maior (aproximadamente 400 por 10<sup>6</sup> mulheres-ano)<sup>13</sup>.

### 1.2. Acidente vascular encefálico (AVE)<sup>14,15,16,19,24</sup>

No início da década de 70, os estudos epidemiológicos confirmavam uma ligação entre o uso de ACHOs e um risco aumentado de AVE por eventos trombóticos e doença venosa tromboembólica. Publicações feitas muito tempo depois sobre o mesmo assunto foram inconclusivas, destacando-se que todas foram relatadas com ACHOs de alta dosagem de estrogênio<sup>14</sup>.

Como era esperado, a conclusão da maioria<sup>14,15</sup> deles foi de que as pílulas com maiores doses de estrogênio estavam associadas com maior risco em relação às de baixa dosagem, principalmente se associados a fatores de risco para AVE. O risco estimado é igual para os estrogênios de segunda e terceira gerações (OR 3.9 e 3.4, respectivamente)<sup>15</sup>. Em todos esses estudos, o risco absoluto de AVE era muito pequeno em mulheres jovens (11.3 por 100.000 pacientes ao ano), não fumantes e normotensas<sup>14</sup>.

### 1.3. Doença venosa tromboembólica<sup>6,16,24</sup>

Apesar da redução nas doses de esteróide dos contraceptivos orais terem melhorado sua segurança e diminuído os efeitos colaterais das pílulas, o risco aumentado de trombose venosa não pode ser eliminado, estando este risco relacionado com o tipo de progestágeno<sup>15</sup>. Além do que, proteínas envolvidas na cascata da coagulação, como o fibrinogênio, protrombina, fatores VII, VIII, IX, X, XI, podem sofrer alterações quando expostos ao estrogênio sintético, aumentando o risco de doença trombótica<sup>26,29</sup>.

*Jick et al* publicaram em colaboração com a Organização Mundial de Saúde um estudo multicêntrico, mostrando a probabilidade de ocorrência de trombose venosa não fatal em mulheres que faziam uso progestágenos de nova geração (desogestrel ou gestodene)<sup>16</sup>.

Portanto, é muito importante ter uma história pessoal e familiar sobre trombose venosa profunda, para detectar as

mulheres que já possuem fatores de risco para doença tromboembólica, antes de prescrever contraceptivos orais<sup>17</sup>. Existe contra indicação absoluta para o uso de ACHOs em mulheres com anticorpos antifosfolípedes positivos, síndrome nefrótica, trombofilia ou história de fenômeno tromboembólico prévio<sup>9</sup>.

### 1.4. Hipertensão<sup>18,19,26,27,35</sup>

Os contraceptivos orais combinados causam hipertensão em 4 a 5% das mulheres normotensas e um aumento entre 9 e 16% nas mulheres com hipertensão preexistente<sup>18</sup>. O mecanismo responsável pelo efeito hipertensivo não é completamente compreendido, parecendo estar ambos os hormônios (estrogênio e progesterona)<sup>19</sup> envolvidos no aumento da atividade da angiotensina<sup>35</sup>.

Além disso, outros fatores de risco relacionados são: etnia, história familiar, obesidade, dieta, tabagismo e a duração do uso do agente contraceptivo oral<sup>18</sup>. A incidência de 5% de hipertensão foi, em geral, decorrente de estudos com terapia com altas doses onde o estrogênio contido era de no mínimo 50 mcg e a dose de progesterona entre 1 e 4 mg. Um relatório do Nurse's Health Study<sup>18</sup> avaliou aproximadamente 70.000 enfermeiras mulheres entre 25 e 42 anos, após terem sido ajustados: idade, peso, tabagismo, história familiar e outros fatores de risco, e demonstrou um risco relativo de hipertensão(1.8) para as usuárias de ACHOs<sup>18,26,27</sup>. No total, apenas 41.5 casos a cada 10.000 pessoas ao ano poderiam ter o risco atribuído ao uso de ACHOs, sendo que este risco declinava rapidamente após cessar a terapia<sup>19</sup>.

## 2. Efeitos no metabolismo lipídico<sup>9,20,21,24,26,27,29,32,33,34</sup>

### 2.1. Fatores hormonais afetando o metabolismo lipídico

Tanto o estrogênio como a progesterona têm efeitos marcantes sobre o metabolismo lipoprotéico. O estrogênio aumenta a síntese da VLDL, apolipoproteína B-100 e triglicerídeos, sendo ainda capaz de suprimir a atividade da lipase hepática, que somada à síntese aumentada de apolipoproteína A-I, leva a um aumento relativo de HDL<sub>2</sub>, partícula efetiva na prevenção de aterosclerose<sup>24,25,27</sup>.

O E2 diminui a oxidação do LDL e os seus níveis plasmáticos em torno de 10% a 15%. Ao intervir na oxidação do LDL, diminui o dano endotelial produzido pela partícula oxidada, promove a vaso dilatação endotélio dependente através da estimulação do óxido nítrico, além de diminuir a proliferação das células musculares lisas<sup>20,21,27,32</sup>. Possui efeitos favoráveis na diminuição da homocisteína, não tendo ação na proteína C reativa (PCR), um importante marcador de evento cardiovascular<sup>9,24,33</sup>. A importância desses complexos efeitos do estrogênio sobre o metabolismo lipídico é benéfica, não sendo ainda bem compreendido porque a terapia de reposição hormonal não protege a mulher pós menopausada dos eventos cardiovasculares. É difícil entender a ação de um hormônio que ao mesmo tempo que exerce boa ação em uma partícula aterogênica, aumenta os níveis das VLDL, conseqüentemente dos triglicerídios, o que sabidamente contribui para instalação de eventos cardiovasculares. O aumento dos triglicerídios contribui para a diminuição do HDL e geração de partículas *small dense* de caráter francamente aterogênico. Deve-se levar em conta o perfil lipídico da paciente antes de indicar os ACHOs, principalmente se a paciente apresentar fatores de risco como síndrome dos ovários policísticos ou síndrome plurimetabólica. O colesterol não HDL (colesterol total – HDL) reflete o aumento destas partículas aterogênicas, devendo ser sempre calculado em pacientes ditas de risco<sup>29,32,33</sup>. Portanto, se o estrogênio é benéfico, porque o temor do uso do mesmo em pacientes dislipêmicos? As dúvidas ainda estão longe de ser resolvidas apesar das conclusões

comprovadas demonstradas pelo estudo Women Health Initiative (WHI)<sup>29</sup>.

As progesteronas, particularmente as com atividade androgênica, tendem a ter efeitos opostos aos do estrogênio no metabolismo lipoproteico. Especificamente, parecem acelerar o metabolismo e o clearance do HDL, diminuindo seus níveis séricos, além de estimular a lipase hepática.

Os contraceptivos orais podem ter diferentes efeitos sobre os níveis de LDL e HDL, de acordo com o conteúdo de estrogênio e progesterona ou com o tipo específico de progesterona. Um estudo no qual três combinações de esteróides foram testadas: mestronol e noretindrona, etinil-estradiol e acetato de noretindrona e etinil-estradiol com dl-norgestrel, observou-se que os níveis de triglicerídeos aumentaram com o uso das três combinações<sup>21</sup>.

Os níveis de LDL aumentaram com o uso das pílulas com altos níveis de acetato de noretindrona associado a norgestrel. Enquanto uma pequena mas significativa elevação nos níveis de HDL foi verificada com o uso de mestronol e noretindrona, uma considerável redução nos níveis do HDL foi observada com a associação de etinil-estradiol e dl-norgestrel<sup>20,21,34</sup>.

O efeito dose-dependente foi mais explorado em outro grande estudo epidemiológico intitulado Walnut Creek Contraception Drug Study<sup>21</sup>. Neste estudo foram usadas combinações de estrogênio com noretindrona, os quais foram divididos por dose e alterações no perfil lipídico das usuárias. As formulações de baixa dosagem não apresentaram impacto sobre os níveis de LDL; entretanto, a combinação de baixas doses de estrogênio com altas doses de noretindrona foi relacionada com significativo aumento nos níveis de colesterol, enquanto o uso de altas doses de estrogênio combinados com baixas doses de progesterona não teve efeito sobre os níveis de LDL. Fica portanto evidente que altas doses de progesterona combinadas com estrogênio (em qualquer dose) leva a aumento do LDL. Esses resultados foram subsequentemente reforçados por outros estudos<sup>20,21,24,26,27</sup>.

Os efeitos sobre o nível de HDL também foram dose-dependentes. Foi observada uma diminuição nos níveis de HDL com baixa dosagem de progesterona, enquanto que doses maiores de estrogênio tendiam a aumentá-lo<sup>24,27</sup>.

### 3. Efeitos sobre a tolerância à glicose<sup>9,21,22,24,27,31,35</sup>

ACHOs de baixa dosagem podem ser usados em pacientes de até 35 anos de idade, sem evidência de piora da hipertensão arterial, doença coronariana, nefropatia ou retinopatia. Para mulheres diabéticas mais velhas, hipertensas ou portadoras de manifestações crônicas da doença como macro ou microangiopatia, o uso de dispositivos intra uterino ou progestinas sem associação com o estrogênio é mais apropriado<sup>21, 22, 24</sup>.

Os progestágenos prejudicam a tolerância à glicose, sendo o grau do prejuízo relacionado tanto com o tipo quanto com a dose do progestágeno. O prejuízo é mais marcante com o uso de derivados de nandrolona, e menor com o uso de acetato de medroxiprogesterona<sup>22</sup>. As progesteronas de terceira geração têm mínimo efeito sobre o metabolismo dos carboidratos. Além do mais, a maioria das mulheres que apresentam anormalidades no metabolismo da glicose após terem iniciado os ACHOs, apresentam teste de tolerância à glicose normal após seis meses de uso. Nas mulheres diabéticas, entretanto, pode haver necessidade de aumentar as doses de suas medicações, sendo este preço considerado pequeno em mulheres nas quais a gestação estiver contraindicada<sup>18</sup>.

O estudo Walnut Creek Contraceptive Drug, no qual foram avaliados os efeitos dos contraceptivos de alta dosagem, mostrou aumentos nos valores de glicemia 1 e 2 horas pós-prandial e nos níveis séricos de insulina<sup>20,21</sup>.

A resistência insulínica, manifestada pelo hiperinsulinismo, está relacionada com o tipo e quantidade de progesterona, havendo maior efeito relacionado com as progesteronas androgênicas<sup>21,22</sup>.

*Spellacy et al* usaram preparações trifásicas, disponíveis nos Estados Unidos, (duas contendo noretindrona e uma com levonorgestrel), com pequeno aumento nas glicemias após 3 e 6 meses, bem como fraca elevação da insulina após 3 meses. Esses aumentos foram de menor magnitude em relação aos vistos anteriormente com preparações com altas doses, além de terem sido pequenas as variações de efeito entre os vários componentes trifásicos<sup>20,22</sup>.

### 4. Interação dos contraceptivos com a função tireoideana<sup>23</sup>

Os estrogênios aumentam a glicosilação das globulinas ligadoras de tiroxina (TGB), levando a lentificação de seu clearance, e, com isso, elevando o nível sérico das TBG, T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> total em mulheres grávidas, nas em uso de contraceptivos orais, assim como em mulheres pós-menopausa recebendo terapia de reposição hormonal. Porém, a tiroxina livre não sofre alterações em sua concentração<sup>23</sup>.

### 5. Associação dos ACHOs com neoplasias

As formas de neoplasia fortemente relacionadas com o uso de ACHOs são o câncer de mama, de órgãos reprodutivos (útero – corpo e cérvix) e de ovários.

#### 5.1. Câncer de mama<sup>9,10,26,28,30</sup>

As mamas são responsivas aos hormônios ovarianos, sendo que um grande número de estudos avaliam fatores hormonais com o risco de desenvolver neoplasias<sup>30</sup>. Muitos trabalhos de caso-controle e de coorte<sup>10</sup> não demonstraram risco significativo aumentado de câncer de mama em qualquer idade, bem como não houve aumento do seu risco relativo nas mulheres que em alguma fase da vida usaram contraceptivos orais<sup>10,26</sup>. Apesar destes trabalhos terem demonstrado resultados animadores, existem relatos de risco aumentado para câncer de mama em certos subgrupos de usuários de ACHOs, tais como mulheres jovens com início precoce e duradouro de ACHOs, mulheres nulíparas e aquelas com história de uso prolongado de contraceptivos antes do nascimento do primeiro filho<sup>30</sup>. Devido ao fato do câncer de mama ter um longo período de latência, um consenso a respeito do real risco sobre esses determinados grupos de mulheres ainda precisa ser estabelecido<sup>10</sup>. Além disso, ainda não está bem determinado se as pílulas de baixa dosagem estão associadas da mesma forma a um risco aumentado<sup>9</sup>.

#### 5.2. Câncer de órgãos reprodutivos<sup>9,10</sup>

Em relação ao câncer de endométrio, os contraceptivos combinados estão associados a uma redução no risco de câncer de aproximadamente 50% nas mulheres usuárias. Esta proteção aumenta com a duração do uso e permanece por dez anos ou mais após o abandono do ACHOs<sup>10</sup>. Os contraceptivos orais também diminuem o risco de câncer de ovário, sendo que a proteção neste caso pode permanecer por alguns anos após a descontinuação. O mesmo parece não ter sido demonstrando em relação ao câncer de ovário com fatores hereditários envolvidos, como nos casos associados à mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2<sup>9</sup>.

Quanto ao câncer de colo uterino, não há uma relação bem estabelecida em relação aos contraceptivos orais. Alguns estudos levantam a associação do uso destes medicamentos por cinco anos ou mais e a ocorrência de displasia ou carcinoma "in situ" do colo, com uma incidência aproximadamente duas vezes maior nas mulheres usuárias de ACHOs em relação às não usuárias (mesmo após controle



de fatores que podem alterar essa incidência como: número de parceiros sexuais, regularidade dos testes preventivos e uso de métodos de barreira). Além disso, devido à relação do câncer de colo com HPV ou vírus herpes simplex tipo II, acredita-se que os contraceptivos orais possam modificar a transmissão desses agentes infecciosos. Porém, apesar das evidências encontradas nesses estudos preliminares, são necessários estudos futuros (a longo prazo) para comprovar a relação entre os contraceptivos orais e o câncer de colo uterino<sup>10</sup>.

### Conclusão

Os contraceptivos orais estão na prática clínica há mais de 30 anos e vem sendo altamente aceitos e seguros para milhões de mulheres. No geral, seus efeitos benéficos têm sido muito maiores em relação aos seus riscos e efeitos colaterais. Ao longo das últimas décadas houve uma importante redução na carga hormonal dessas pílulas, o que diminuiu a ocorrência de graves complicações, mantendo a sua eficácia contraceptiva alta. O mais importante é respeitar as contra-indicações ao método, que já estão bem estabelecidas e orientar adequadamente as pacientes quanto ao fato de que a escolha medicamentosa deve ser feita pelo médico, sendo necessário acompanhamento freqüente.

### Referências:

- 1- AVIDSON, N.E.; HELZLSOUER, K.J. Good news about oral contraceptives. **N Engl J Med**; 2002, 346(26):2078-2079.
- 2- MELO, N.R.; PEREIRA FILHO, A.S. Anticoncepção: Manual de Orientação. Cap. 3, **Febrasco**; 1997, p.17.
- 3- MELO, N.R.; POMPEI, L.M.; PINOTTI, J.A. Anticoncepção hormonal. **Femina**; 1995,3-23.
- 4- HALBE, H.W. **Tratado de Ginecologia**, 3ed. In: MELO, N.R.; POMPEI, L.M.; HALBE, H.W. **Anticoncepção hormonal oral**; 2000, cap.75, 2:796-807.
- 5- BOUNDS, W. et al. Ensayo doble ciego com dos anticonceptivos orales combinados de bajas dosis. In:
- 6- MARTIN, K.A. **Overview of the use of oral contraceptives**. (Acesso em janeiro 2003, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)); 2002, 10(3):1.
- 7- WIEGRATE, I.; JUNG-HOFMANN, C.; RUHZ, H. Effect of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and gestodeno or norgestimate upon androgen parameters and serum binding proteins. **Contraception**; 1995, 51(6):341.
- 8- ROSENBERG, M.J.; WAUGH, M.S.; STEVENS, C.M. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. **Am J Obstet Gynecol**; 1996, 174:628.
- 9- MARTIN, K.A.; DOUGLAS, P.S. **Risks and side effects associated with oral contraceptives**. (Acesso em janeiro 2003, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)); 2002, 10(3):1.
- 10- STERGACHIS, A. Epidemiology of the noncontraceptive effects of oral contraceptives. **Am J Obstet Gynecol**; 1992, 167:1165-1170.
- 11- SCHWINGL, P.J.; ORY, H.W.; VISNESS, C.M. Estimates of the risk of cardiovascular death attributable to low-dose oral contraceptives in the United States. **Am J Obstet Gynecol**; 1999, 180-241-249.
- 12- DUNN, N.; THOROGOOD, M.; FARAGHER, B.; CAESTECKER, L.; MacDONALD, T.M.; McCOLLUM, C.; THOMAS S.; MANN, R. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. **BMJ**; 1999, 18:1579-1584.
- 13- POULTER, N.R.; CHANG, C.L.; FARLEY, T.M.M.; KELAGHAN, J.; MEIRLCK, O.; MARMOT, M.G. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. **Lancet**; 1997, 349:1202-1209.
- 14- PETITTI, D.B.; SIDNEY, S.; BERNSTEIN, A.; WOLF, S.; QUESENBERRY, C.; ZIEL, H.K. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. **N Engl J Med**; 1996, 335(1):8-15.
- 15- HEINEMANN, L.A.; LEWIS, M.A.; THOROGOOD, M. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: Results from international study on oral contraceptives and health of young women. **Br Med J**; 1997, 315:1502.
- 16- JICK, H.; JICK, S.S.; GUREWICH, V.; MYERS, M.W.; VASILAKIS, C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. **Lancet**; 1995, 346:1589-1593.
- 17- LEWIS, M.A.; SPITZER, W.O.; HEINEMANN, L.A.J. Third generation oral contraceptives and the risk of myocardial infarction: An international case-control study. **BMJ**; 1996, 312:88.
- 18- BAIRD, D.T.; GLASIER, A. Hormonal contraception. **N Engl J Med**; 1993, 328(21):1543-1549.
- 19- KAPLAN, N.M.; ROSE, B.D. Effect of oral contraceptives and hormone replacement therapy on blood pressure. (Acesso em janeiro 2003, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)); 2002, 10(3):1.
- 20- KRAUSS, R.M.; BURKMAN JR., R.T. The metabolic impact of oral contraceptives. **Am J Obstet Gynecol**; 1992, 167:1177-1184.
- 21- WAHL, P.; WALDEN, C.; KNOPP, R.; HOOVER, J. Effect of estrogen/progestin potency on lipid/lipoprotein cholesterol. **N Engl J Med**; 1983, 308:862-867.
- 22- SPELLACY, W.N. Carbohydrate metabolism during treatment with strogen, progestogeny and low-dose oral contraceptives. **Am J Obstet Gynecol**; 1982, 142:732-734.
- 23- ROSS, D.S. Euthyroid hyperthyroxinemia and hypothyroxinemia. (Acesso em janeiro 2003, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)); 2002, 10(3):1.
- 24- BENJAMIN M. SCHAEFER, VINCENT CARACCILO, WILLIAM H. FRISHMAN, PAMELA CHARNEY. Gender, Ethnicity, and Genes in Cardiovascular Disease Part 2: Implications for Pharmacotherapy. **Heart Dis**; 2003, 5(3):202-214.
- 25- TERESA DEPIÑERES, Reproductive Health 2002: Update on Contraception and Medical Abortion From the ARHP Annual Meeting September 11-14, 2002; Denver, Colorado Medscape Ob/Gyn & Women's Health 7(2) Acesso em 07-2003
- 26- World Health Organization. Improving access to quality care in family planning. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2nd edition. Geneva, Switzerland: **WHO**; 2000.
- 27- GRIMES D. The Michael Burnhill Memorial Lecture. Evidenced-Based Medicine in Family Planning: The New Paradigm. Presented on September 13, 2002. AHRP — **Reproductive Health**; 2002, September 11-14, 2002; Denver, Colorado.
- 28- MARGARET WRENSCH, TERRI CHEW, GEORGIANNA FARRIN, JANICE BARLOW, FLAVIA BELLI, CHRISTINA CLARKE et al Risk Factors for Breast Cancer in a Population With High Incidence Rates. **Breast Cancer Res**; 2003, 5(4):R88-R102.
- 29- WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**; 2002, 288:321-333.
- 30- BOWLIN SJ, LESKE MC, VARMAA, NASCAP, WEINSTEIN A, CAPLAN L: Breast cancer risk and alcohol consumption: results from a large case-control study. **Int J Epidemiol**; 1997, 26:915-923.

- 31- ANDREW M. KAUNITZ Contraception for Women With Diabetes. **Medscape Ob/Gyn & Women's Health**; 2002, 7(2), Acesso em 4-2003.
- 32- LAMARCHE B, ST. PIERRE AC, RUEL IL, et al. A prospective, population-based study of low density lipoprotein particle size as a risk factor for ischemic heart disease in men. **Can J Cardiol**; 2001, 17:859-865.
- 33- WAKATSUKIA, IDENOUE N, OKATANI Y, et al. Estrogen-induced small low density lipoprotein particles may be atherogenic in postmenopausal women. **J Am Coll Cardiol**; 2001, 37:425-430.
- 34- EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**; 2001, 285:2486-2509.
- 35- CHASAN-TABER L, WILLETT WC, MANSON JE, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. **Circulation**; 1996, 94: 483-489.

Recebido em 17-06-2003

Revisado em 03-07-2003

Aceito em 23-07-2003

# TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

## ARTIGO ORIGINAL

### QUALIDADE DE VIDA EM PORTADORES DE FIBROMIALGIA: Um estudo comparativo com portadores de artrite reumatóide

\* CARLOS MAGRO  
\* FERNANDA GUIDOLLIN  
\* GABRIELE S. GONÇALVES  
\* HELENA VICENTE DE CASTRO PEREIRA  
\* FRANCISCO BEZERRA NETO

Descritores: fibromialgia, qualidade de vida, sensibilidade, dor  
Key words : Fibromyalgia, quality of life, pain, sensivity.

#### Resumo

Portadores de fibromialgia queixam-se de dor generalizada, fadiga e distúrbios do sono. Os exames laboratoriais são caracteristicamente negativos nesta patologia. Devido à natureza pouco específica dos sintomas e a falta de provas palpáveis de um processo inflamatório, estes pacientes nem sempre têm as suas queixas devidamente valorizadas.

No presente estudo procurou-se demonstrar o grande impacto desta patologia na qualidade de vida de seus portadores comparando-a com a de portadores de artrite reumatóide. Além disso procurou-se verificar se este prejuízo estava associado com o grau de dor percebido pelo paciente ou com o número de pontos sensíveis encontrados ao exame físico.

**Endocrinol. Diabetes clín exp 2003; 3:132 - 134**

#### Summary

Fibromyalgia patients complain of generalized pain, fatigue and sleep disturbance. Laboratory exams are typically negative in this pathology. Due to this lack of symptoms specificity and palpable proofs of inflammatory disease, these patients complaints are not taken seriously.

In this study we try to demonstrate the high impact of fibromyalgia in the patient's life quality comparing them with rheumatoid arthritis patients. We also try to verify the relationship between poor life quality with generalized pain and number of tender points at physical examination.

**Endocrinol. Diabetes clín exp 2003; 3:132 - 134**

#### Introdução

Segundo E.Trudeau a missão de um médico se resume em "curar poucos, aliviar o sofrimento de alguns e confortar muitos". Esta missão se torna extremamente evidente quando o paciente em questão é portador de fibromialgia. Nesta patologia os indivíduos são atingidos por uma condição dolorosa e estressante, acompanhada de sofrimento e incapacidade, para os quais o médico tem muito pouco a oferecer em termos de uma terapêutica realmente efetiva.

A fibromialgia é uma patologia que desperta controvérsias. Por estar associada potencialmente a sintomas de ansiedade e depressão, por não alterar os exames rotineiros de laboratório e por não se traduzir em sinais visíveis de lesão orgânica é freqüentemente, relegada a um plano secundário. Não é raro que estes pacientes sejam muitas vezes tachados de portadores de distúrbios psicossomáticos e façam uma verdadeira romaria de consultório em consultório, à procura de solução para os seus problemas. Até mesmo entre os reumatologistas, a queixa de incapacidade referida pelos pacientes é comumente subestimada, uma

vez que na fibromialgia não se vê processo inflamatório ou mesmo deformidades articulares.

Neste estudo procurou-se quantificar o grau de incapacidade de portadores de fibromialgia, comparando-os com os portadores de artrite reumatóide, assim como se procurou verificar o grau de correlação do mesmo com a escala visual de dor e o número de pontos dolorosos presentes ao exame físico.

#### Pacientes e método

Foram estudados 67 pacientes portadores de fibromialgia, todos do sexo feminino, com idade 13 e 67 anos (média de 44,07 anos; DP=±10,95). Todos os pacientes preenchiam os critérios do American College of Rheumatology (ACR) para diagnóstico desta patologia<sup>1</sup>, tendo sido excluídos os portadores de fibromialgia secundária, portadores de outra doença reumática associada e de hipotireoidismo. Estudou-se, também, 47 pacientes portadores de artrite reumatóide (36 do sexo feminino e 5 do sexo masculino), com idade média de 46,83 (DP=±13,34). Todos os portadores de artrite reumatóide preenchiam pelo menos 4 critérios diagnósticos propostos pelo ACR para esta patologia<sup>2</sup>.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Pesquisas ligado ao Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) tendo sido obtido o consentimento livre e esclarecido dos seus participantes. Esta amostra representa o número de pacientes que freqüentaram o ambulatório de Reumatologia do HUEC no período de novembro de 2001 a fevereiro de 2002 e que concordaram em participar do estudo .

Os pacientes de fibromialgia foram submetidos a exame físico para contagem dos pontos sensíveis (tendo sido utilizado para pesquisa, o mapa de 18 pontos que consta na tabela 1), à quantificação de dor pela escala analógica visual de dor e analisados quanto à capacidade de realizar atividades diárias pelo HAQ (Health Assessment Questionnaire) - o qual se encontra na tabela 2 .

TABELA 1 - LISTA DOS PONTOS GATILHOS

- Região occipital - na inserção do músculo occipital
- Ponto cervical baixo: no aspecto anterior dos espaços intertransversos C5 C7.
- Trapézio: metade do bordo superior deste músculo
- Costocondral: lateral à 2ª junção, em sua superfície anterior.
- Supraespinhoso: acima da espinha escapular, próximo ao bordo medial.
- Cotovelo lateral: ponto do cotovelo de tenista
- Glúteo médio: região superior e lateral das nádegas
- Grande trocanter
- Medial do joelho: sobre o ligamento, na linha articular.

\* Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

\* Disciplina de Reumatologia do Curso de Medicina da FEPAR

E-mail: cemagro@uol.com.br

TABELA 2 - HAQ OU HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE

Você é capaz de	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar roupas	0	1	2	3
2. Lavar a sua cabeça e os cabelos	0	1	2	3
3. Levantar de maneira ereta (reta) de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levar à boca um copo ou xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir 5 degraus?	0	1	2	3
10. Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de 2,5 Kg que está acima de sua cabeça?	0	1	2	3
14. Curvar-se para pegar as suas roupas do chão?	0	1	2	3
15. Segurar-se de pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
16. Abrir potes de vidro de conservas que não tenham sido abertos previamente?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas como usar a vassoura e rodo para água?	0	1	2	3

1	Perguntas 1 e 2- maior escore	
2	Perguntas 3 e 4- maior escore	
3	Perguntas 5,6 e 7- maior escore	
4	Perguntas 8 e 9 – maior escore	
5	Perguntas 10,11 e 12- maior escore	
6	Perguntas 13 e 14 – maior escore	
7	Perguntas 15,16 e 17- maior escore	
8	Perguntas 18,19 e 20- maior escore	

O HAQ é um questionário devidamente validado para o português e considerado uma medida eficaz da qualidade de vida em portadores de fibromialgia<sup>3</sup>. Os pacientes do grupo de artrite reumatóide também foram submetidos ao HAQ. Os dados obtidos foram tratados estatisticamente através de construção de tabelas de frequência e obtenção de medidas descritivas. Para comparação estatística dos dois grupos de pacientes, em relação ao escore HAQ, foi realizado o teste *t Student* para amostras independentes. Para verificação da existência de correlação entre as demais variáveis do estudo foi obtido o coeficiente não-paramétrico de Spearman.

#### Resultados

O número de pontos sensíveis, observados na população portadora de fibromialgia, variou de 6 a 18 (média de 14,33; DP= 2,78) e a escala de dor mostrou variação entre 1

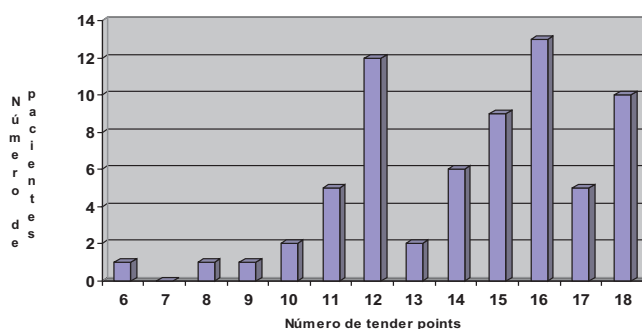
HAQ =

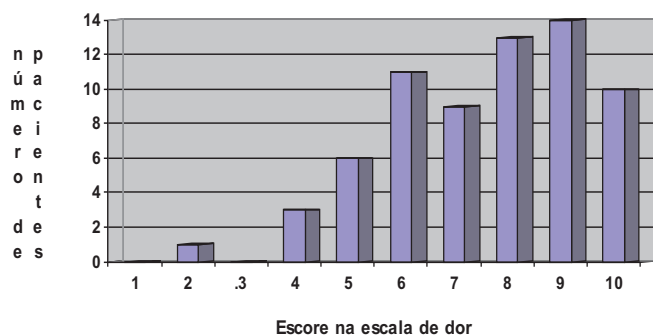
Média aritmética dos escores

e 10 com média de 7,43; DP= 1,86. (Veja figuras 1 e 2 .)

A medida do HAQ nos portadores de fibromialgia variou entre 0,5 a 3,0 (média 1,65; DP=±0,63). Nos portadores

FIGURA 1 - Número de TENDER POINTS na população de FIBROMIALGIA estudada.



**FIGURA 2** - Distribuição dos pacientes segundo a escala visual de dor

de artrite reumatóide, o HAQ variou entre 0 e 3,0 (média de 0,91; DP=±0,67). A distribuição dos valores do HAQ nestes dois grupos de pacientes encontra-se na tabela 3.

ESCORE HAQ	FIBROMIALGIA		ARTRITE	
	n	%	n	%
0	0	0,00	1	2,44
0,5	2	2,99	13	31,71
1	13	19,40	11	26,83
1,5	16	23,88	9	21,95
2	15	22,39	5	12,20
2,5	16	23,88	1	2,44
3	5	7,46	1	2,44
Total	67	100	41	100

N= número ; HAQ= Health Assessment Questionnaire

Comparando-se o HAQ de ambos os grupos pelo teste t de Student nota-se diferença significativa entre os escores HAQ dos 2 grupos avaliados, tendo o grupo fibromialgia apresentado um escore significativamente superior ( $p=0,000000964$ ). Este dado encontra-se representado na figura 3.

Ao se estudar o número de tender points da população fibromiálgica encontrou-se que o número dos mesmos guarda uma correlação significativa com o valor obtido na escala visual analógica de dor, ou seja, à medida que aumenta o número de tender points aumenta o escore na escala visual analógica. (Coeficiente de Spearman de 0,286727 com  $p=0,01865$ ). No entanto, o número dos mesmos não guarda correlação positiva com os escores do HAQ (coeficiente de Spearman de 0,176295 com  $p=0,15356$ ).

Não se encontrou correlação do escore do HAQ dos pacientes fibromiálgicos com os valores obtidos na escala visual analógica de dor. (Coeficiente de Spearman de 0,199264 com  $p=0,10596$ ).

### Discussão

A fibromialgia é uma doença que se caracteriza por dor generalizada, pontos de sensibilidade ao exame físico (tender points), sensação subjetiva de edema, parestesias, fadiga, distúrbios do sono<sup>4</sup>. Cefaléia, síndrome do cólon irritável, ansiedade e depressão também estão associadas<sup>4</sup>. Caracteristicamente esta doença cursa com todos os exames laboratoriais (como pesquisa de auto-anticorpos e provas de atividade inflamatória) negativos ficando o seu diagnóstico na dependência do preenchimento de critérios propostos pelos American College of Rheumatology, os quais

são essencialmente clínicos. Tais critérios podem ser resumidos como dor nos quatro quadrantes do corpo e presença de 11 dos 18 pontos gatilhos citados na tabela 11. Embora o elenco de sinais e sintomas fibromiálgicos, que costumam ser proeminentes, é facilmente reconhecido na prática diária, as limitações físicas impostas aos seus portadores nem sempre são adequadamente valorizadas.

Como pode ser observado pelos resultados obtidos, o grau de incapacidade analisado pelo HAQ em portadores de fibromialgia é muito importante, sendo significativamente superior ao de portadores de artrite reumatóide, sendo esta última doença considerada o protótipo dos processos articulares inflamatórios e deformantes.

A pergunta que se impõe frente a esta situação é : quais os elementos que colaboram para este grau de incapacidade e como isto pode ser melhorado?

Como a queixa de dor é muito proeminente no fibromiálgico, é natural que se tente atribuir a incapacidade à mesma. No presente estudo, entretanto, isto não pode ser verificado, uma vez que não se encontrou correlação entre a medida da escala visual analógica de dor, e o número de pontos sensíveis e a incapacidade medida pelo HAQ. Aliás, esta falta de correlação entre o número de tender points e estado funcional analisado pelo HAQ nestes pacientes já havia sido detectada por Yunus<sup>5</sup>.

### Conclusão

Estes achados apontam para o fato de que, se alguém pretende melhorar o estado funcional destes pacientes tem que se preocupar com muito mais do que simplesmente promover analgesia. Enquanto o processo fisiopatológico da fibromialgia não consegue ser devidamente esclarecido, pontos que merecem ser estudados são o grau de condicionamento físico destes pacientes, nível de fadiga, correlação com distúrbios do sono e/ou patologias psiquiátricas associadas.

### Referências:

- 1- CLAUW DJ. Fibromyalgia and diffuse pain syndromes. In Klipell JH (Ed) **Primer on the Rheumatic Diseases**; 12<sup>th</sup> Ed .2001, Arthritis Foundation, Atlanta, 188-193.
- 2- ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheum**; 1988, 315-24.
- 3- HAWLEY DJ, WOLFE F, CATHEY MA. Pain, functional ability and psychological status: a 12 month study of severity of fibromyalgia. **J Rheumatol**; 1988, 15:1551-6.
- 4- GOLDENBERG DL. Fibromyalgia and related syndromes In Klipell JH and Dieppe PA (Eds) **Rheumatology**, vol. 1, 2<sup>nd</sup> Ed. 1998, Mosby, London, S-15:1-12.
- 5- YUNUS MB. A comprehensive medical evaluation of patients with fibromyalgia syndrome. **Rheum. Dis Clin of North Am**; 2002, 28(2):201-17.

Recebido em 14-04-2003

Revisado em 28-04-2003

Aceito em 06-05-2003

# ARTIGO DE REVISÃO

## HIPERURICEMIA E GOTA

MAURICIO ANTONIO DALLAGRANA<sup>1</sup>  
THELMA LARocca SKARE<sup>2</sup>

Descritores: Gota, hiperuricemia, artrite, tratamento  
Key-words : gout, hyperuricemia, arthritis, treatment.

### Resumo

Neste artigo são abordados os mecanismos fisiopatológicos da hiperuricemia e da gota assim como é dada atenção especial ao quadro clínico e tratamento desta última. **Endocrinol diabetes clin exp 2003;3: 135 - 143**

### Abstract

In this article we review the main pathophysiologic mechanisms of hyperuricemia and gout. We also give attention to clinical picture and treatment of the gout. **Endocrinol diabetes clin exp 2003;3:135 - 143**

### Introdução

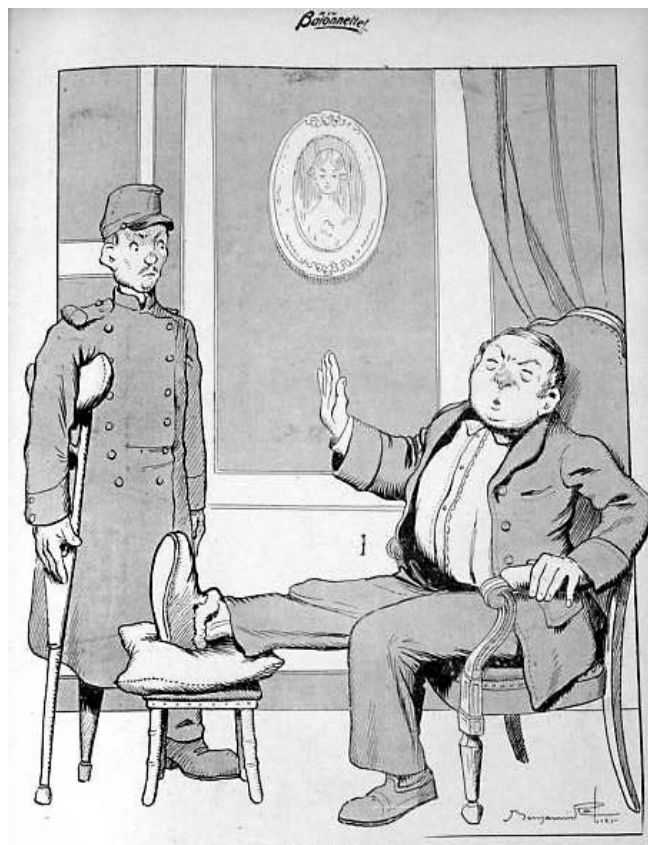
A hiperuricemia é um síndrome clínico que ocorre em virtude de níveis permanentemente elevados de urato monossódico extracelular, podendo resultar em deposição de cristais dos mesmos em diversos tecidos, associados ou não a processo inflamatório<sup>3,22</sup>. Manifesta-se como um grupo heterogêneo de situações clínicas a se conhecer:

1. Hiperuricemia assintomática;
2. Ataques recorrentes de artrite aguda inflamatória, com os cristais de urato visualizados no interior de macrófagos;
3. Gota tofácea crônica, com cristais de urato na forma de tofos, resultando em deformidades articulares variáveis;
4. Nefropatia por urato, caracterizada por doença renal com envolvimento glomerular, tubular, intersticial e litíase.

Por definição, para que o termo gota seja utilizado devem estar presentes, obrigatoriamente, as manifestações tissulares inflamatórias, não podendo esta terminologia ser utilizada nos quadros de hiperuricemia assintomática e nefrolitíase isoladas<sup>3,22</sup>.

Descrições quanto à epidemiologia, achados clínicos, história natural da doença e co-morbidades associadas já têm sido relatadas há mais de dois mil anos<sup>12,22</sup>. No entanto, só a partir dos últimos quarenta anos é que se tem estudado melhor a patogênese desta doença e sua relação com a deposição de cristais de urato. Este estudo foi impulsionado pela introdução da microscopia de luz polarizada na prática clínica, o que facilitou a identificação dos cristais de urato em tecidos e humores, propiciando diagnóstico rápido e definitivo<sup>3,12,22</sup>. Aliado a isso, houve o desenvolvimento de modalidades terapêuticas seguras com o objetivo de diminuir o processo inflamatório na artrite gotosa aguda, bem como terapias para diminuir a hiperuricemia no período intercrítico.

Tal progresso permitiu que muitos dos acometidos pela doença tivessem controle dos seus sintomas. Falhas terapêuticas, na atualidade, se devem a diagnóstico tardio, má aderência ao tratamento, compreensão inadequada do tratamento a ser seguido pelos pacientes, ou a casos de hiperuricemia secundária a outros processos patológicos (gota secundária)<sup>3,10,21</sup>.



**Figura 1-** Caricatura feita por Benjamin Rabier e publicada em *Les civilis*, em 2 de setembro de 1951 mostrando um sofredor de gota

### Epidemiologia

A definição de hiperuricemia é difícil em virtude de seus níveis variarem em relação ao sexo, idade, etnia, constituição corporal e influências ambientais. Sendo assim, a definição é dada pelo limite de solubilidade do urato nos líquidos corporais, com pH de 7,4 e temperatura de 37°C. Em crianças de ambos os sexos a concentração normal varia entre 3-4mg/dl; na adolescência ocorre um aumento dos níveis entre 1-2mg/dl no sexo masculino, diferença esta que permanece até a menopausa aonde os níveis entre os sexos se igualam novamente. Tais diferenças acontecem em virtude da ação dos estrogênios sobre a excreção urinária de ácido úrico. Atualmente assume-se o nível de 7mg/dl como normal para adultos<sup>3,11,15,22</sup>.

Idade, sexo, intensidade da elevação da uricemia bem como tempo de duração da hiperuricemia são variáveis que influem no aparecimento dos achados clínicos. A gota normalmente ocorre em homens adultos e é incomum antes dos trinta anos, atingindo o pico de incidência em torno dos 50 anos nos homens e entre 60 e 70 anos nas mulheres<sup>3,22</sup>.

A hiperuricemia está frequentemente associada à distúrbios crônicos como<sup>3,12,24</sup>:

- a) Hipertensão arterial sistêmica (HAS);

1 - Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
2 - Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail: mdalagrana@hotmail.com

- b) Dislipidemia (hipertrigliceridemia está presente em 25-60% dos hiperuricêmicos);
- c) Obesidade (envolvida com o aumento de produção e diminuição da excreção de ácido úrico);
- d) Hiperinsulinismo (presente em 95% dos casos, associando-se à diminuição da excreção renal de sódio e urato, justificando assim, sua relação com a hiperuricemia e hipertensão) e síndrome de resistência à insulina (presente em 76% dos casos);
- e) Aterosclerose difusa;
- f) Hiperhomocisteinemia;
- g) Alcoolismo.

Raras vezes a gota é encontrada isoladamente. Por fazer parte de um amplo espectro de distúrbios metabólicos e principalmente associada à síndrome de resistência à insulina, a incidência de hiperuricemia vem aumentando nos últimos 30 anos não só nos americanos, onde varia hoje entre 2-18% da população. No entanto, cerca de 2/3 destes pacientes se mantêm assintomáticos por toda a vida<sup>1,6,12,18,22</sup>.

### Fisiopatologia e classificação da hiperuricemia

A anormalidade comum a todos os espectros da doença é a elevação dos níveis de ácidos úrico sérico, podendo não ocorrer basicamente pelo excesso de produção do mesmo, diminuição da excreção, ou ainda associação dos mecanismos.

O ácido úrico é formado a partir do metabolismo das bases de purina de fontes endógenas ou exógenas. A maioria dos mamíferos tem níveis de urato extremamente baixos em virtude da conversão do ácido úrico em alantoina pela uricase, que é um produto extremamente solúvel e facilmente excretado. No entanto, o gene homólogo ao da uricase dos mamíferos nos homens é estruturalmente modificado tornando-se inexpressivo. Com isso, os humanos têm níveis de urato próximos ao limite de solubilidade e habitualmente excretam urina supersaturada em ácido úrico. Um homem adulto normal possui aproximadamente 1.200mg de ácido úrico, o dobro do que é encontrado nas mulheres em pré-menopausa, em virtude dos efeitos uricosúricos dos estrogênios<sup>4,16</sup>. Em condições normais, diariamente, 60% da massa total é mobilizada, sendo produzida e excretada<sup>4,22</sup>. Quando a hiperuricemia se dá por excesso de produção diz-se que esta é metabólica e quando se deve à diminuição da excreção diz-se que é renal. A hiperuricemia também pode se classificar em primária, quando não se identifica um defeito básico que a justifique, e em secundária, quando a hiperuricemia se dá em virtude de anormalidades identificáveis<sup>3,4,6,22</sup>.

### A produção do ácido úrico e as causas secundárias da hiperuricemia metabólica

O ácido úrico normalmente não é ingerido, sendo produzido no fígado (cerca de 1/3 do total) e pela degradação dos componentes de purina da dieta, provenientes da síntese endógena de purinas (os 2/3 restantes). Hiperuricemia pode ocorrer em situações de superprodução de ácido úrico, que é assim considerada quando a excreção renal ultrapassa 600mg ao dia, após 5 dias de dieta com restrição de purinas. Hiperprodução de ácido úrico é o mecanismo responsável pela gota em 10 a 15% dos casos<sup>4,1,12,22</sup>.

Para que se entenda melhor o mecanismo de hiperprodução do ácido úrico deve-se ter em mente a fisiologia básica do metabolismo das purinas. Os nucleotídeos purínicos (ácido adenílico, ácido inosínico e o ácido guanílico), que são os produtos finais da biossíntese das purinas, são metabolizados em bases purinas (guanina, adenina e hipoxantina), sendo os dois últimos componentes convertidos em xantina, que é então convertida em ácido úrico por atuação da xantina oxidase.

1 - Hiperuricemia metabólica secundária à alterações

enzimáticas podem ocorrer por:

- Excesso das bases de purina (guanina, adenina e hipoxantina);
- Síntese de novo. Nesta, os precursores não purínicos, depois de várias etapas, acabam em ácido adenílico, que pode se converter em ácido inosínico e ácido guanílico e então formar o ácido úrico. Para que ocorra a síntese de novo, deve haver quantidade suficiente de substrato que é o fosforribosilpirofosfato, sendo que a superprodução de ácido úrico pode ocorrer por erros no metabolismo que aumentam a sua concentração. Alterações enzimáticas, como a superatividade da fosforribosilpirofosfato sintetase, que resultam num aumento dos níveis de ácido úrico em virtude do aumento de seus precursores, são provenientes de um defeito genético ligado ao X, em que os pacientes têm gota em idade precoce e alta incidência de litíase renal, podendo a surdez se associar ao quadro<sup>4</sup>. Outro defeito enzimático é a deficiência de hipoxantina guanina fosforribosiltransferase, na qual temos o bloqueio de outras vias metabólicas de degradação do fosforribosilpirofosfato, desviando então para a produção de ácido úrico; este defeito pode ser parcial ou total, e é ligado ao X. A deficiência total denominada síndrome de Lesch-Nyhan caracteriza-se por corioatetose, retardo do crescimento, retardo mental, espasticidade, tendência a automutilação, hiperuricemia importante, cristalúria e tendência para urolitíase. A deficiência parcial é chamada de síndrome de Kelley-Seeg Miller, na qual o início da hiperuricemia se dá em idade jovem, com nefrolitíase em 75% dos casos, podendo estar associada a desordens neurológicas frustas como retardo mental, hiperreflexia, incoordenação e disartria<sup>9</sup>. Um terceiro defeito enzimático é a deficiência de glicose 6 fosfatase, onde a superprodução de ácido úrico é multifatorial, com os pacientes apresentando síntese de novo acelerada, além da deficiência de glicose como fonte de energia, contribuindo para o aumento da degradação de nucleotídeos de purina<sup>4,9,22</sup>.

2 - Hiperuricemia metabólica secundária à doenças clínicas: doenças mieloproliferativas e linfoproliferativas, neoplasias de qualquer etiologia, doenças hemolíticas, psoríase, hipóxia tecidual, doenças de depósito de glicogênio entre outras<sup>3,21</sup>.

3 - Hiperuricemia metabólica pode ser secundária à drogas ou erros alimentares relacionados ao excesso de ingestão de purina e urato: como, por exemplo, uso de etanol, extratos pancreáticos, excesso de ingestão de vitamina B12, ácido nicotínico, drogas citotóxicas e dicumarínicos<sup>3,21</sup>.

### A excreção do ácido úrico e causas secundárias de hiperuricemia renal

Os tecidos humanos não têm a habilidade de degradar o urato. Então, para manter o equilíbrio, o urato deve ser eliminado pelo intestino e, principalmente, pelos rins. A grande maioria dos casos de hiperuricemia (90%), aparecem em virtude de anormalidades de excreção, até mesmo com níveis de excreção normais<sup>4,12,17,22,24</sup>.

A excreção pelo trato gastrointestinal inicia-se com a entrada de ácido úrico no intestino de maneira passiva, sendo degradado pelas bactérias da luz intestinal. Esta via é responsável por 1/3 da excreção total, e quase que a totalidade da excreção extrarrenal<sup>4</sup>.

Já o processo seguido pelo ácido úrico para ser excretado pelo rim é mais complexo. Quase todo o ácido úrico é disponível para filtração pelo glomérulo uma vez que só 5% do urato circula ligado a proteínas séricas. A partir daí, ocorre reabsorção do mesmo em túbulo contornado proximal. Esta é a fase de reabsorção pré-secretória. Ainda no próprio túbulo proximal acontece uma segunda secreção de aproximadamente 50% do reabsorvido. Após, existe uma reabsorção pós-secretória, onde há cerca de 40-44% de reabsorção, sendo excretada a parte restante. Ainda existe

alguma taxa de reabsorção no ramo ascendente da alça Henle e nos tubos coletores. O rim excreta os outros 2/3 do ácido úrico<sup>4,22</sup>.

Hiperuricemia por falha de excreção acontece quando ocorre diminuição da taxa de filtração glomerular nos casos de insuficiência renal crônica (IRC), diminuição de excreção tubular de ácido úrico ou aumento na sua reabsorção<sup>4,22</sup>. O mecanismo pelo qual se processa a movimentação do urato através das membranas é parcialmente desconhecido, mas a troca de ânions tem participação importante. Estes mecanismos são influenciados por ácidos orgânicos como diuréticos, cetose alcoólica, cetoacidose diabética, acidose láctica, jejum prolongado, doses baixas de salicilatos, pirazinamida, entre outros elementos, em virtude da inibição competitiva pelos mesmos sítios de excreção<sup>4,22</sup>.

A depleção de volume, por diminuição da filtração glomerular, está implicada na gênese da hiperuricemia em pacientes com insuficiência de supra-renal e diabetes insipidus nefrogênico<sup>4</sup>.

Dentre as causas secundárias que estão relacionadas à diminuição da excreção renal temos doenças clínicas como insuficiência renal crônica, nefropatia por chumbo, depleção de volume, cetoacidose diabética, acidose láctica, pré-eclampsia, obesidade, hiperparatireoidismo, hipotireoidismo, sarcoidose etc; uso de droga como diuréticos (tiazídicos e os de alça), ciclosporina, baixas doses de salicilatos, etambutol, pirazinamida, etanol, levodopa, abuso de laxantes, intoxicações por chumbo e restrição de sal<sup>4,14,22</sup>.

#### Quadro clínico

Na evolução da doença existem 4 estágios habitualmente progressivos e distintos: hiperuricemia assintomática; artrite gotosa aguda; gota intercrítica e gota tofácea crônica.

Com o advento de modalidades terapêuticas e a melhora do acesso à saúde, a progressão para a gota tofácea crônica é infreqüente na maioria dos pacientes que aderem ao tratamento<sup>10</sup>.

#### 1. Hiperuricemia assintomática:

É o termo utilizado quando os níveis séricos de urato estão elevados, mas nem sinais ou sintomas se manifestaram. Embora os sintomas possam se desenvolver a qualquer momento, é provável que 2/3 ou mais dos indivíduos hiperuricêmicos se mantenham assintomáticos por toda a vida<sup>3,22</sup>. Nos homens a hiperuricemia se inicia na puberdade devido à ausência dos efeitos uricosúricos exercidos pelos estrógenos; na mulher portanto, inicia-se na pós-menopausa quando os valores se aproximam aos masculinos.

Sabe-se que as manifestações clínicas da hiperuricemia ocorrem em média duas à três décadas após o início do aumento dos níveis de ácido úrico, portanto existe um longo período de hiperuricemia assintomática antes do início do quadro clínico, e este estado termina, por definição, quando o primeiro ataque de artrite, tofo, cálculo urinário de urato é identificado, ou nefropatia por ácido úrico é diagnosticada<sup>3,22</sup>.

Estudos epidemiológicos mostram que a incidência anual de gota é 4,9%, 0,5% e 0,1%, para níveis de urato maior que 9 mg/dl, 7-9 mg/dl, menor que 7mg/dl, respectivamente<sup>3</sup>. Portanto, níveis de ácido úrico maiores que 9mg/dl estão associados a valores preditivos no homem para a ocorrência de gota, e estes níveis são incomuns aparecendo em menos de 20% dos pacientes hiperuricêmicos<sup>3</sup>.

O aumento da excreção urinária de ácido úrico está associado à maior formação de litíase renal por ácido úrico ou por oxalato de cálcio. Níveis de excreção maiores de 1.100 mg em 24 horas estão relacionados com maior incidência de litíase, ficando aproximadamente em 50%, vale lembrar que tais níveis são incomuns<sup>3</sup>.

#### 2.Artrite gotosa aguda:

O ataque agudo segue uma seqüência típica. Inicia-se quando cristais de urato são fagocitados por neutrófilos após longo tempo de hiperuricemia e se caracteriza por ser intensamente inflamatório. Causa dor severa, rubor, edema e impotência funcional, que atingem um pico em algumas horas do início dos sintomas. A resolução clínica ocorre em dias, mesmo sem tratamento.



**FIGURA 2:** a) Artrite gotosa aguda em articulação metatarsofalangiana (podagra); b) artrite gotosa aguda em joelho.

Em 80% dos casos os ataques iniciais envolvem uma única articulação, tipicamente as de membros inferiores, onde a primeira articulação metatarsofalangiana (podagra) ou a do joelho são as mais freqüentemente acometidas<sup>6,11,21,22,23,24</sup>. É típico que os sinais de inflamação associados com a gota se estendam além da articulação, dando a impressão de que mais articulações estejam acometidas, da existência de tenosinovite ou até mesmo celulite. Com a evolução, ombros, quadril, articulações esternoclaviculares e até mesmo articulações da coluna e sacroilíacas podem se tornar inflamadas propiciando confusão diagnóstica<sup>6,21,22</sup>. Como o processo inflamatório é intenso e de instalação abrupta, o quadro pode, muitas vezes, ser indistinguível de um processo piogênico, sendo esta confusão agravada pela presença habitual de febre, leucocitose e VHS aumentado. Neste contexto, a aspiração da articulação acometida é de fundamental importância. Os ataques podem ser precedidos por trauma, diminuição da temperatura, ingestão de álcool ou droga hipouricemiante, excessos alimentares, estresse cirúrgicos, hemorragias etc<sup>6,21,22,24</sup>.

A artrite gotosa poliarticular é incomum como manifestação inicial, sendo inferior à 20%, mas com o passar do



tempo pode ocorrer<sup>6</sup>. Como manifestação inicial, é mais comum em doenças secundárias à doenças proliferativas ou linfoproliferativas<sup>6</sup>. Os ataques agudos têm duração de 3 a 10 dias, mesmo sem tratamento.

Tal evolução ocorre provavelmente porque, em virtude do aumento de temperatura local, ocorre maior solubilidade do urato<sup>6,22</sup>. Após a crise, a pele sobre a articulação descama e o indivíduo entra em um período assintomático até o próximo ataque. A recorrência pode levar anos para ocorrer, mas a maioria dos casos recidiva entre 6 e 24 meses. Em alguns pacientes ele nunca ocorre<sup>15</sup>. Com a evolução o período intercrítico diminui, acometendo maior número de articulações e com ataques de artrite aguda mais prolongados<sup>6,15,22</sup>.

### 3. Gota intercrítica:

É o período da doença entre um ataque e outro de gota aguda, que tende a desaparecer com a evolução para a gota tofácea crônica. O diagnóstico nessa fase é feito pela história clínica de ataques repetitivos de artrite. Esta história é muito sugestiva de artropatia por depósito de cristais, pois em outros tipos de artrite é raro o período intercrítico<sup>6,22</sup>. Os intervalos entre os ataques têm duração variável. Com o decorrer do tempo se tornam mais freqüentes, com maior severidade, duração e número de articulações acometidas. Na evolução temos acometimento poliarticular com erosões ósseas de deformidades acentuadas, resultando em períodos intercríticos praticamente ausentes.

Quando ocorre a artropatia crônica, normalmente acompanhada por tofos que contribuem para a deformidade e disfunção articular, o quadro clínico pode ser confundido com outras poliartrites inflamatórias, como artrite reumatóide. É bom lembrar que os tofos podem ser admitidos erroneamente como nódulos subcutâneos da artrite reumatóide. Nesta hora, o quadro poliarticular, assimétrico e assíncrono e a presença de uratos nos tofos, bem como as diferenças radiológicas, distinguem as doenças<sup>6,22</sup>.

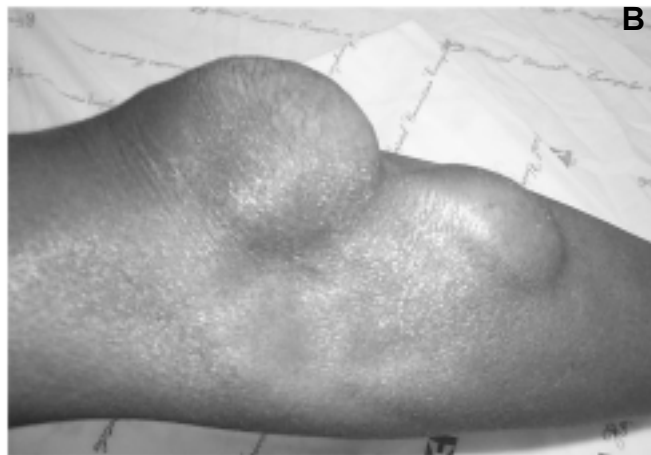
No período intercrítico inicial ocorrem boas oportunidades para estabelecer o diagnóstico pela história mórbida pregressa de artrite gotosa, avaliar a indicação de terapia hipouricemiante e classificar o paciente pelo mecanismo de hiperuricemia e exclusão ou tratamento das causas secundárias e comorbidades associadas<sup>6</sup>.

### 4. Gota tofácea crônica:

Se não for ofertado tratamento adequado ao paciente, ocorrem depósitos de urato, detectados clínica e radiologicamente em tecidos moles e estruturas peri-articulares. Tais estruturas, denominadas tofos, são tipicamente indolores e amolecidas. É comum que o tofo provoque uma resposta inflamatória crônica granulomatosa, os quais periodicamente podem se tornar agudamente inflamados, simulando o processo artrítico.



A



B

FIGURA 3- a) Tofos em região de hélice auricular; b) Tofo em região olecraniana

Previamente à terapêutica hipouricemiante, o intervalo entre o primeiro ataque e o aparecimento de tofos era de 12 anos, em média, podendo variar de 5 a 40 anos, visto que duração da gota e magnitude do aumento se correlacionam com a dimensão e a progressão dos tofos<sup>3,11</sup>. Com o tratamento adequado a incidência de gota tofácea crônica em algumas séries é menor que 5%<sup>3,11</sup>. Formas progressivas de gota podem ser vistas em determinados grupos, tais como pacientes com excesso de consumo de álcool e diuréticos, baixa adesão terapêutica, certo grau de nefropatia, idosos com defeitos articulares por osteoartrite, pacientes submetidos a transplante renal e cardíaco em uso de ciclosporina e diuréticos. Nestes, a probabilidade de gota pós transplante é de 31%, e de tofos, de 55% e 24% naqueles com e sem história prévia de hiperuricemia, respectivamente, índices estes atribuídos ao uso das referidas medicações<sup>18</sup>. Outra situação de refratariedade inclui a gota em pacientes com IRC e incapacidade de utilização de medicação. Felizmente, apesar de tais pacientes portarem altas taxas de ácido úrico e tofos, a ocorrência de ataques agudos de gota é infreqüente, em virtude de seus monócitos serem parcialmente inaptos à liberação de citocinas inflamatórias, típicas de um estado de imunodeficiência<sup>18</sup>. Pacientes alérgicos ou intolerantes aos agentes hipouricemiantes também podem ser de difícil manejo<sup>6</sup>.

Existem relatos crescentes que identificam tofos sem história pregressa de artrite gotosa, fato este tido como raro e secundário a doenças mieloproliferativas ou efeitos enzimáticos graves<sup>6</sup>.

Eventualmente os tofos se ulceram liberando material branco e pastoso, rico em cristais de urato de sódio, que podem ser identificados em luz polarizada. Tofos ulcerados podem ser sítios de infecção secundária. Os tofos podem diminuir ou até mesmo desaparecer se a hiperuricemia for tratada; não há involução espontânea<sup>16</sup>.

Podem ser encontrados tofos em órgãos internos como miocárdio, aparelho valvar, olho, laringe, meninges, etc<sup>16,22</sup>. A medida que a doença se torna tofácea crônica, os ataques agudos diminuem e são mais suaves, em alguns casos desaparecendo totalmente<sup>22</sup>.

### Achados laboratoriais

A maioria dos pacientes com gota tem em algum momento de sua doença hiperuricemia, mas muitos hiperuricêmicos não têm manifestações clínicas de depósitos de uratos. Portanto, para diagnóstico de gota é imprescindível a existência do achado de cristais de urato em articulações, bursas, material obtido de tofos ou biópsias, bem como inflamação e degeneração local<sup>6,12,21,22</sup>.

O método mais utilizado para a detecção de cristais de urato é a microscopia de luz polarizada com sensibilidade de 85% em demonstrar cristais de birrefringência negativa nos neutrófilos dos pacientes com artrite gotosa e

especificidade de 100%<sup>6</sup>. Deve-se lembrar que, mesmo achando-se os cristais característicos, podem existir doenças associadas, entre elas artrite séptica ou pseudogota<sup>6,22</sup>.

No período intercrítico, os cristais de urato extracelulares podem ser encontrados no líquido sinovial dos pacientes nas articulações previamente afetadas e em 70% daqueles em uso de medicação hipouricemiante. Falsos positivos são encontrados em pacientes com IRC e hiperuricemia assintomática<sup>6,22</sup>.

Outro método para a detecção é o exame histológico, sendo que o material deve ser preparado em álcool e corado pelo Wright-Giemsa<sup>6</sup>.

O líquido sinovial tem características inflamatórias com contagem leucocitária entre 2.500 - 75.000 células/mm<sup>3</sup>, com predomínio de polimorfonucleares, cultura obrigatoriamente negativa, com níveis de glicose sinovial semelhantes ao nível sérico<sup>22</sup>.

A dosagem sérica do ácido úrico é de valor limitado, pois durante um primeiro ataque agudo pode-se estar normal em cerca de 12% dos pacientes, e destes, 81% se tornam hiperuricêmicos em um tempo médio de 30 dias<sup>15,23</sup>. Estes pacientes, normalmente jovens e sem co-morbidades, inicialmente normouricêmicos, quando evoluem apresentam uma forma mais leve da doença<sup>15</sup>. Por outro lado, achados de valores elevados isoladamente não dão diagnóstico de gota se o quadro clínico associado não for compatível.

A dosagem da excreção do ácido úrico em 24 horas tem valor não só para a classificação do distúrbio, mas também para a orientação e escolha terapêutica bem como a determinação do risco de litíase<sup>5,7,11,17,19,22,24</sup>.

Os achados radiológicos não são exclusivos da doença nas fases iniciais, revelando somente um aumento das partes moles. Com a evolução aparecem calcificações de partes moles e lesões em saca bocados típicas além de desalinhamentos articulares<sup>3,12,19</sup>.

O médico que atende ao paciente gotoso, estando

ciente de que a hiperuricemia está associada a outros distúrbios endócrinos, deve proceder triagem diagnóstica conforme julgamento clínico<sup>3,12</sup>.

## Tratamento

Deve ser baseado na fase de apresentação da doença em que foi feito o diagnóstico, podendo ser empregado para terminar o ataque de gota aguda, fazer profilaxia dos episódios de artrite, reverter e prevenir as complicações da hiperuricemia (tofós e acometimento renal) e as comorbidades associadas também devem merecer atenção.

### 1. Tratamento da artrite aguda:

Existem basicamente duas modalidades terapêuticas: antiinflamatórios não hormonais e colchicina, sendo que a precocidade no início da terapêutica se relaciona com melhor sucesso da remissão da sintomatologia.

A colchicina, utilizada a mais de 250 anos<sup>21</sup>, age por inibir glicoproteínas quimiotáticas dos neutrófilos envolvidos no processo inflamatório local e, com isso, limita o processo inflamatório. É o tratamento mais efetivo desde que precocemente instituído: cerca de 75% dos pacientes melhoram em 12 horas se for iniciado o uso nas primeiras 12 horas, sendo que os melhores resultados se dão com o uso em 2 horas de sintomatologia<sup>7,8,11,13</sup>. O esquema terapêutico consiste em 0,5 mg via oral a cada hora até que os sintomas entrem em remissão ou apareçam efeitos colaterais gastrointestinais ou a dose máxima de 6 mg seja atingida. A excreção da droga é lenta e após este ciclo terapêutico cerca de 7 dias são necessários para que a excreção seja totalizada<sup>22</sup>. Terminado este período, o esquema para a profilaxia de ataques recorrentes de artrite aguda é de 0,5 mg de 12 em 12 horas, principalmente se a medicação hipouricemiante foi introduzida.

Vale sempre ressaltar ao paciente que o uso da colchicina propicia a diminuição da recorrência da artrite, mas que, no entanto, não exerce nenhuma influência sobre os valores séricos de ácido úrico, bem como na regressão dos tofos.

Não há consenso quanto ao tempo de uso, sendo que o tempo médio nos pacientes sem tofos é de 6,12 meses. Seus principais efeitos adversos são depressão da medula óssea, alopecia, insuficiência hepática, humor depressivo, convulsões, insuficiência respiratória, paralisia ascendente e morte, entre outros. A colchicina endovenosa tem caído em desuso pelas reações graves que podem ocorrer em virtude da sua infusão, e pela ampla disponibilidade de outras modalidades terapêuticas eficientes, sendo reservada para pacientes que não toleram antiinflamatórios não hormonais ou cujo trato gastrointestinal esteja indisponível. O esquema posológico é de 2 mg endovenoso, podendo ser repetido 1 mg em 12 horas, jamais ultrapassando 4 mg em 24 horas ou em um episódio de gota aguda<sup>7,8,13,21,22</sup>.

Dentre a ampla lista de anti inflamatórios disponíveis no mercado, o ácido acetil salicílico é o único que deve ser evitado, em virtude de sua participação no metabolismo basal do ácido úrico. Deve-se ter em mente as diferenças entre os antiinflamatórios e, de preferência, usar aqueles de tempo de meia vida curto, como é o caso da indometacina. Esta é usada na dose de 50 mg via oral de 8 em 8 horas, utilizando-os em dose máxima e por períodos de tempo mais breve possível, sempre enfatizando ao paciente que os anti inflamatórios não têm efeito profilático, não exercem influência na dosagem do ácido úrico e que seu uso a longo prazo pode acarretar efeitos adversos importantes. Entre estes, encontra-se a gastropatia por antiinflamatório, retenção de sódio, hipercalemia, insuficiência renal aguda e a descompensação de insuficiência cardíaca congestiva. Calcula-se que este último efeito colateral está relacionado



**FIGURA 4-** a) RX de pés mostrando lesão erosiva típica em articulação tarso metatarsiana; b) RX de mãos mostrando lesões na 5ª interfalângiana proximal e distal.

# ANÚNCIO

# ANÚNCIO

a 20% dos casos de internação por emergência<sup>21</sup>. Atualmente a preferência é dada ao uso dos inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) II, que, quando comparados à indometacina, têm semelhante sucesso terapêutico com menos efeitos adversos, principalmente no que se refere à intolerância gastrointestinal<sup>2,7,13,21,22</sup>.

Ainda como opção terapêutica, para os ataques agudos se empregam os corticóides sistêmicos ou intra-articulares, que só são utilizados quando houver insucesso nas modalidades previamente utilizadas, ou estas estão contraindicadas.

A segurança do diagnóstico, bem como a exclusão de processo infeccioso associado deve ser regra, sempre tendo em mente os efeitos adversos principalmente no manejo das co-morbidades associadas ao quadro de hiperuricemia, como o Diabetes mellitus (DM), HAS, insuficiência cardíaca e a obesidade<sup>5,21,22</sup>.

Um problema terapêutico habitualmente encontrado na prática clínica é o ataque agudo de artrite em pacientes hospitalizados, os quais, por outras indicações clínicas, necessitem manter jejum ou nos quais o uso de antiinflamatórios não hormonais estejam contra indicado. Nestes casos temos a opção do uso de corticóides locais ou sistêmicos, colchicina endovenosa, inibidores de COX-2 parenterais e mais recentemente, o reaparecimento de ACTH intramuscular como boa opção<sup>2,7,13,21,22</sup>.

## 2. Terapêutica profilática e hipouricemiante:

O objetivo desta modalidade terapêutica é atingir níveis de ácido úrico sérico abaixo do limiar de solubilidade em fluidos extracelulares. Embora não seja consenso, vários autores sugerem que este nível seria de 5-6 mg/dl<sup>7,21,22</sup>. Esta redução é alcançada com dieta associada a terapêutica farmacológica.

### Orientações dietéticas

Com uma dieta extremamente restrita no conteúdo de purinas, tem-se excreção urinária em torno de 200-400 mg de ácido úrico em 24 horas. No entanto a concentração sérica sofre diminuição em torno de apenas 1 mg/dl. Porém esta medida é pouco interessante ao paciente em virtude de sua pouca praticidade, paladar desagradável e poucos resultados. Seu uso ainda é indicado em pacientes com IRC ou naqueles que não toleram a medicação hipouricemiante. Dentre as recomendações dietéticas, uma das mais importantes é o abandono do alcoolismo, pois a hiperlactacemia agudamente diminui a excreção renal do ácido úrico e cronicamente estimula a produção de purinas. O uso do álcool associa-se a piores índices de aderência terapêutica e proporciona interações medicamentosas com as medicações hipouricemiantes<sup>7,12</sup>.

Dos alimentos com alto teor de purinas e que, portanto, devem ser evitados, destacam-se os frutos do mar, as vísceras de animais, as carnes de aves, os extratos de carne e os fermentos. Já aqueles com baixos teores devem ser indicados, entre eles café, chocolate, chá, manteiga, margarina, pão, cereais e seus derivados, queijos, ovos, frutas, vegetais, etc. A indicação deste tipo de dieta, indiscutivelmente, acarretará em piora metabólica das co-morbidades associadas, sempre lembrando a freqüente associação com o hiperinsulinismo, dislipidemia, HAS, DM e ICC. Baseado nisso, a orientação dietética mais aceita recentemente é a de perda de peso, diminuição da ingestão calórica e de carboidratos, sem restrição ampla à purina. Com isso, ocorre melhora da síndrome da resistência à insulina, tendo como efeito final o aumento da excreção do ácido úrico. Vale sempre lembrar aos pacientes que dietas restritas e jejuns prolongados cursam com acidose láctica e esta, por sua vez, diminui a excreção do ácido úrico e propicia novos ataques de gota. Esta dieta, apesar de ser fisiopatologicamente bem orientada, carece ainda de validação por grandes estudos

multicêntricos<sup>12,18</sup>.

### Terapêutica Farmacológica

Com a correta medicação hipouricemiante tem-se a prevenção e até mesmo a reversão dos depósitos de urato. Esta é uma terapêutica de longa duração e não está isenta de efeitos adversos. Por isso é indicada nas seguintes situações: ataques recorrentes e intensos de artrite aguda, com manejo clínico difícil; achados clínicos e radiológicos de doença articular gotosa crônica; presença de tofos em partes moles e em osso subcondral; gota associada à nefropatia por ácido úrico; nefrolitíase por ácido úrico; níveis séricos persistentemente elevados, acima de 13 mg/dl para homens e 10 mg/dl para mulheres; excreção urinária diária maior de 1.100 mg de ácido úrico; paciente em tratamento quimioterápico ou radioterápico para doenças mielo ou linfoproliferativas<sup>7,16</sup>.

Como opções medicamentosas dispõe-se de duas classes principais: as medicações uricosúricas e as que causam diminuição na síntese do ácido úrico.

As medicações uricosúricas têm como mecanismo de ação a diminuição da reabsorção tubular de ácido úrico filtrado. As principais drogas utilizadas são o probenecide, a sulfimpirazolona e a benzopromarona, todas sendo efetivas<sup>16</sup>. Entretanto, encontra-se falha terapêutica pela não aderência ao tratamento, uso concomitante de ácido acetil salicílico, e insuficiência renal crônica. Com depuração de creatinina abaixo de 80 ml/min sua ação está diminuída e estas drogas são ineficazes com depuração menor que 30 ml/min<sup>7,16,21,22</sup>. O probenecide é usado inicialmente na dose de 250 mg via oral duas vezes ao dia e aumentado gradativamente, conforme a necessidade, não ultrapassando 3 g ao dia, sendo que na maioria dos casos usa-se 1 g ao dia. Tem como efeitos colaterais mais freqüentes a hipersensibilidade, o rash cutâneo, sintomas dispépticos, que mesmo sendo geralmente leves, levam a abandono terapêutico em 1/3 dos casos<sup>7,11,21,22</sup>. Para a sulfimpirazolona, que é um metabólico sem efeitos antiinflamatórios da fenilbutazona, a posologia inicial é 50 mg via oral de 12/12 horas, no máximo 400 mg 12/12 horas e dose média de 300-400 mg/dia. Tem efeitos adversos semelhantes ao probenecide e cerca de 1/4 dos pacientes abandonam o tratamento por intolerância<sup>7,11,21,22</sup>.

As drogas uricosúricas devem ser iniciadas em posologia crescente na tentativa de diminuir a formação de cálculos urinários de ácido úrico. O paciente deve ser orientado a aumentar a ingestão hídrica ou a alcalinizar a urina com bicarbonato ou acetazolamida.

Tendo em mente as características destes medicamentos, os protótipos para sua utilização seriam os pacientes com menos de 60 anos, com função renal preservada, sem história pregressa ou atual de litíase urinária e que excretam menos de 700 mg de ácido úrico em 24 horas.

Outros medicamentos uricosúricos são o captopril, enalapril e losartan, os quais além de serem usados no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, têm efeitos redutores da uricemia, sendo opções interessantes no manejo de pacientes diabéticos, hipertensos, com nefropatia, insuficiência cardíaca congestiva e doença aterosclerótica com hiperuricemia associada<sup>7,21</sup>.

### Medicações inibitórias da xantina oxidase

O alopurinol inibe a produção do ácido úrico pela inibição da xantina oxidase, enzima que é responsável pela conversão de xantina em ácido úrico. Tem vida média de apenas 2-3 horas, no entanto, o oxipurinol, que é seu metabólito ativo, mantém os efeitos terapêuticos por cerca de 18 horas. Atinge níveis terapêuticos em 48 horas, com estabilização dos níveis em cerca de 7-14 dias. A dose posológica usual é 300 mg/dia em dose única, sendo que poderá variar de 100-600 mg ao dia. Por ser excretado via

renal deve ter a sua posologia ajustada ao índice de depuração da creatinina<sup>7,21,22</sup>.

Efeitos adversos ocorrem em cerca de 20% dos pacientes e cerca de 5% interrompem o uso por estes motivos<sup>7,11,22</sup>. Os mais freqüentes são os sintomas dispépticos, hepatite, alopecia, icterícia, vasculites cutâneas, necrólise tóxica da epiderme, supressão da medula óssea e desencadeamento de ataques de gota aguda. Têm como efeito adverso grave, com índices de mortalidade em torno de 25%, uma síndrome de hipersensibilidade, que se caracteriza por febre, eosinofilia, erupções cutâneas, insuficiência renal aguda. Esta forma de hipersensibilidade tem um mecanismo auto imune e é mais comum em pacientes usando diuréticos e/ou certo grau de insuficiência renal<sup>7,22</sup>.

Além dos efeitos colaterais, que podem ser fatais, o alopurinol exerce interação medicamentosa com diversas substâncias, entre elas a mercaptopurina, a azatioprina, a ciclofosfamida, a ampicilina, etc. Podem ser utilizados em associação com os uricosúricos, e apesar de ocorrer um certo grau de interação, o uso combinado tem se mostrado seguro e efetivo<sup>16,22</sup>. O protótipo de paciente para o qual se indica o uso do alopurinol é aquele com excreção aumentada de ácido úrico, nefrolitíase, diminuição da função renal e ainda é indicado para aqueles que não tiveram a sua doença controlada por uricosúricos.

### Conclusão

Sendo assim, a hiperuricemia é um distúrbio metabólico freqüente e, por estar comumente associado a outras doenças do metabolismo e até mesmo a neoplasias, todo o estado de hiperuricemia deve ser investigado, sendo as orientações dietéticas sempre instituídas e a terapêutica farmacológica iniciada no momento mais oportuno. Tais conceitos precisam ser mais difundidos para que a hiperuricemia deixe de ser sinônimo de gota e passe a ser encarada como uma alteração mais complexa.

### Referências:

- 1- ARROMDEE, JE.; MICHET, C.J.; CROWSON, CS.; O'FALLON, WM.; GABRIEL, SE. Epidemiology of gout: Is the incidence rising? *Rheumatol*; 2002, 29(11):2403-6.
- 2- AXELROD, D.; PRESTON, S. Comparison of parenteral adrenocorticotrophic hormone with oral indomethacin in the treatment of acute gout. *Arthritis Rheum*; 1988, 31:803-5.
- 3- BECKER, MA. Etiology and management of asymptomatic hyperuricemia. *Up To Date*; 2003, 11:1.
- 4- BECKER, MA. Uric acid balance. *Up To Date*; 2003, 11:1.
- 5- BECKER, MA. Uric acid renal diseases. *Up To Date*; 2003, 11:1.
- 6- BECKER, MA. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Up To Date*; 2003, 11:1.
- 7- BECKER, MA. Treatment of gout. *Up To Date*; 2003, 11:1.
- 8- BEN-CHETRIT, E.; LEVY, M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum*; 1998,28:48-59.
- 9- COSU, A.; MICHELI, V.; JACOMELLI, G.; CARCASSI, A. Kelley-Seegmiller syndrome in a patient with complete hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *Clin Exp Rheumatol*; 2002, 20(6):851-3.
- 10- DE KLERK, E.; VAN DER HEIJDE, D.; LANDEWE, R.; VAN DER TEMPEL, H.; URQUHAT, J.; VAN DER LINDEN, S. Patient compliance in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and gout. *J Rheumatol*; 2003, 30(1):44-54.
- 11- EMMERSON, BT. The management of gout. *N Engl J Med*; 1996, 334:445-51.
- 12- FAM, AG. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. *J Rheumatol*; 2002, 29(7):1350-5.
- 13- GETTING, S.J.; CHRISTIAN, HC.; FLOWER, R.J.; PERRETTI, M. . Activation of melanocortin type 3 receptor as a molecular mechanism for adrenocorticotrophic hormone efficacy in gouty arthritis. *Arthritis Rheum*; 2002, 46(10):2765-75.
- 14- LIN, J.L.; TAN, D.T.; HO, H.H.; YU, C.C.. Environmental lead exposure and urate excretion in the general population. *Am J Med*; 2002, 113(9):563-8.
- 15- PARK, Y.B.; PARK, Y.S.; LEE, S.C.; YOON, S.J.; LEE, S.K. Clinical analysis of gouty patients with normouricaemia at diagnosis. *Ann Rheum Dis*; 2003, 62(1):90-2.
- 16- PEREZ-RUIZ, F.; CALABOZO, M.; ERAUSKIN, G.G.; RUIBAL, A.; HERRERO-BEITES, AM. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*; 2002, 15;47(4):356-60.
- 17- PEREZ-RUIZ, F.; CALABOZO, M.; PIJOAN, J.I.; HERRERO-BEITES, AM.; RUIBAL, A. Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. *Arthritis Rheum*; 2002, 15;47(6):610-3
- 18- SCHELESINGER N.; SCHUMACHER HR. Jr. Update on gout. *Arthritis Rheum*; 2002, 15;47(5):563-5.
- 19- SCHELESINGER, N.; BAKER, DG.; SCHUMACHER, HR. How well have diagnostic tests and therapies of gout been evaluated? *Curr Opin Rheumatol*; 1999, 11:441-5.
- 20- SCHUMACHER, HR. Jr.; BOICE, JA.; DAIKH, DI. et al Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ*; 2002, 324:1488.
- 21- SPIEKER, LE.; RUSCHITZKA, FT; LUSCHER, TF; NOLL, G. The management of hyperuricemia and gout in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*; 2002, 4(4):403-10.
- 22- SKARE T. L. Reumatologia. Princípios e práticas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999;187-194.
- 23- URANO, W.; YAMANAKA, H.; TSUTANI, H.; NAKAJIMA, H.; MATSUDA, Y.; TANIGUCHI, A.; HARA, M.; KAMATANI, N. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol*; 2002, 29(9):1950-3.
- 24- WESELMAN, KO.; AGUDELO, CA. Gout basics. *Bull Rheum Dis*; 2001, 50(9):1-3.

Recebido em 30/06/2003

Aceito em 21/08/03

# ARTIGO ORIGINAL

## INTERVENÇÃO CIRÚRGICA SOBRE A TIREÓIDE - EXPERIÊNCIA DE QUATRO ANOS DO SERVIÇO DE CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA

RICARDO RIBEIRO GAMA<sup>1</sup>  
ANILEDA L. RIBEIRO LOUREIRO<sup>1</sup>  
MARCUS R. WINHESKI<sup>1</sup>  
ANDERSON DALLA BENETTA<sup>1</sup>  
RODRIGO HARITSCH<sup>1</sup>  
MIRNALUCI P. R. GAMA<sup>2</sup>  
LUIS C. BRUEL DE OLIVEIRA<sup>2</sup>  
JOÃO CARLOS SIMÕES<sup>1</sup>

Unitermos: Glândula tireóide, Cabeça Cirurgia, Pescoço Cirurgia, Complicações Cirúrgicas da Glândula Tireóide  
Key Words: Thyroid gland, Head surgery, Neck surgery, Surgical complications of thyroid gland

### Resumo

Os autores mostram sua experiência de quatro anos em cirurgias de tireóide realizadas em um centro de formação de cirurgia oncológica. As complicações cirúrgicas encontradas na amostra estudada são condizentes com dados da literatura **Endocrinol diabetes clín exp 2003 ;3: 144 - 146**

### Abstract

We showed our four years experience in surgeries of thyroid carried through in a unit of oncology surgery. The surgical complications founded in the studied sample match with data literature. **Endocrinol diabetes clín exp 2003 ;3: 144 - 146**

### Introdução

Os procedimentos cirúrgicos sobre a glândula tireóide, tanto para o tratamento de afecções benignas quanto malignas, compreendem uma grande variedade de técnicas cirúrgicas.

Até o final do século XIX, as operações eram acompanhadas de grande morbidade e mortalidade, devido a complicações como sangramento, lesão de nervos e hipoparatiroidismo<sup>1</sup>. Sabemos que quando realizadas por cirurgiões com experiência em cirurgia de cabeça e pescoço, na atualidade, tais cirurgias são acompanhadas de baixa taxa de complicações como é comumente visto na literatura médica<sup>7</sup>.

Atualmente, tem sido crescente a indicação de cirurgia para tratamento das doenças benignas da tireóide, o que aumenta o volume de cirurgias sobre a mesma, tornando necessária a formação de cirurgiões com conhecimento anatômico da região<sup>5,7</sup>.

### Objetivo

O objetivo deste estudo é relatar a casuística do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba e Faculdade Evangélica do Paraná, ao realizar um estudo retrospectivo analisando os tipos de cirurgias realizadas sobre pacientes com patologia cirúrgica da glândula tireóide, suas devidas correlações com dados de diagnóstico clínico e a taxa de complicações relacionadas com tais procedimentos.

### Pacientes e Método

Nos últimos quatro anos, de janeiro de 1999 à janeiro de 2003, foram analisados os prontuários de 313 pacientes

do Sistema Único de Saúde operados no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Os prontuários foram analisados retrospectivamente avaliando tipos de cirurgias empregadas, correlação das mesmas com tipo histopatológico e taxa de complicações gerais e específicas de tais cirurgias.

Quanto ao tipo de cirurgia empregada, as mesmas foram divididas em tireoidectomias total, parcial bilateral ou subtotal, "near-total", loboistmectomia, nodulectomia e outras que englobam tireoidectomias parciais, istmectomias e procedimentos cirúrgicos outros que não se enquadram em nenhum dos tipos acima.

As complicações gerais avaliadas foram: seroma, disfonia (aqui caracterizada como alteração temporária da voz), hematoma, infecção de ferida operatória e paralisia definitiva de corda vocal por lesão do nervo laringeo recorrente. A remoção de parte da glândula tireóide pode trazer como seqüela o hipotireoidismo, o que dependerá da quantidade de tecido removido - tireoidectomias parciais ou subtotais - e do estado do tecido remanescente. Sem dúvida, a complicação mais discutida e temível é o hipoparatiroidismo, aqui subdividido em transitório e permanente no grupo de pacientes submetidos a procedimentos totais e subtotais da glândula.

A lesão do laringeo e disfonia foram avaliadas por laringoscopia e o hipoparatiroidismo pela dosagem sérica do cálcio sérico. Os valores calculados nos resultados foram arredondados.

### Resultados

Foram analisados um total de 313 prontuários dos pacientes atendidos na instituição em questão nos últimos quatro anos. 269 pacientes (86%), apresentavam doença tireoidiana benigna e 44 (14%) apresentavam câncer de tireóide sendo destes 90,9% diferenciados (carcinomas papilífero e folicular).

Analisando o tipo de cirurgia empregada verificamos que 123 pacientes (39,3%) foram submetidos à loboistmectomia, 86 (27,5%) à tireoidectomia total, 75 (24%) à tireoidectomia parcial bilateral, 9 (2,9%) à tireoidectomia "near-total", 8 (2,6%) à nodulectomia e 12 (3,8%) a outros tipos de intervenções não descritas acima (Figura 1).

Ao correlacionarmos a patologia com o tipo de cirurgia empregada verificamos certas variações. Dos 108 pacientes portadores de bócio multinodular (34,5% dos pacientes), a cirurgia mais empregada foi a tireoidectomia total na taxa de 38% (Figura 2).

1 - Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

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

E-mail: ricardorgama@yahoo.com.br

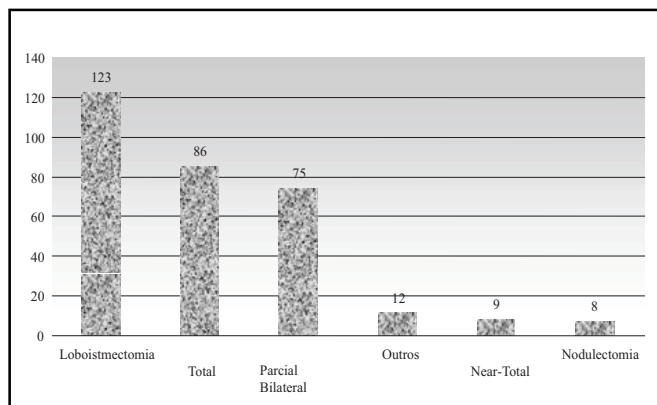


Figura 1- Tipos de cirurgias realizadas

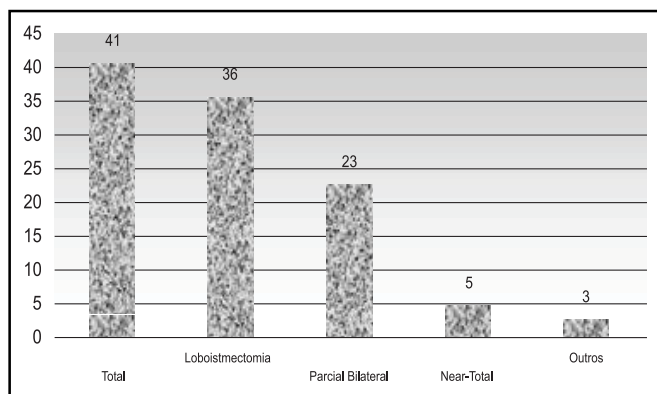


Figura 2- Cirurgias nos pacientes com Bócio Multinodular

Dos 113 pacientes com adenoma folicular (36,1%), a cirurgia mais realizada foi a loboistmectomia na taxa de 68% (Figura 3).

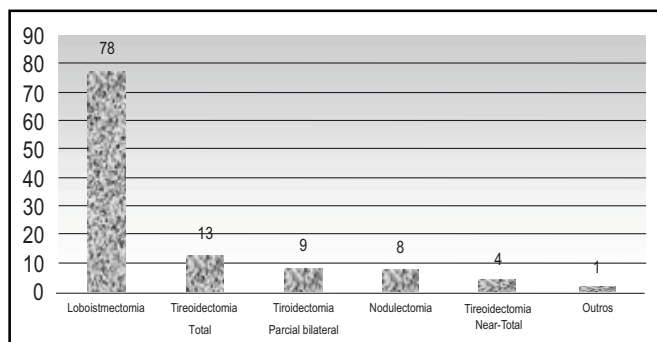


Figura 3- Cirurgias nos pacientes com Adenoma

Dos 48 acientes com bócio difuso tóxico (15,3% deles), foi mais comumente realizada a tireoidectomia parcial bilateral na taxa de 89,5% (Figura 4).

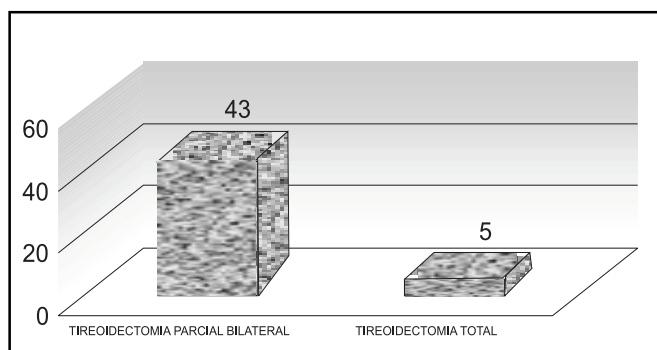


Figura 4- Cirurgias em pacientes com Bócio Difuso Tóxico

Finalmente, nos 44 portadores de carcinoma de tireóide (14%), sendo a grande maioria papilífero (25 pacientes) e folicular (15 pacientes), perfazendo um total de 90,9%, o que mais se realizou foi a tireoidectomia total na taxa de 63% (Figura 5). Os demais procedimentos realizados neste grupo foram cirurgias conservadoras ou procedimentos outros realizados em tumores irresssecáveis ou pacientes inoperáveis como traqueostomias trans-tumorais e radioterapia paliativa.

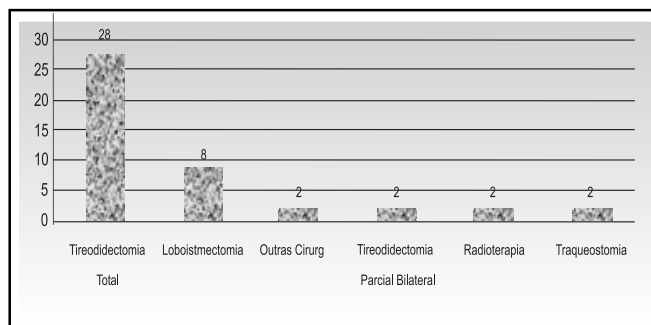


Figura 5- Tipos de Tratamento em Pacientes com Câncer de Tireóide

Avaliando a taxa de complicações gerais, observamos que mais de 80% dos pacientes não apresentaram qualquer tipo de complicação. Naqueles que apresentaram, a complicação era sempre única e aqueles submetidos a tireoidectomia "near -total", além do hipotireoidismo esperado, nenhuma complicação foi vista. 1,59% dos pacientes ficaram disfônicos (temporário) e o mesmo número de doentes apresentou seroma resolvido com punção da ferida operatória. Outras complicações como hematomas, infecção da ferida operatória ou lesão do nervo laringeo recorrente levando à paralisia definitiva de corda vocal homolateral foram cada uma inferiores à 1% (Figura 6).

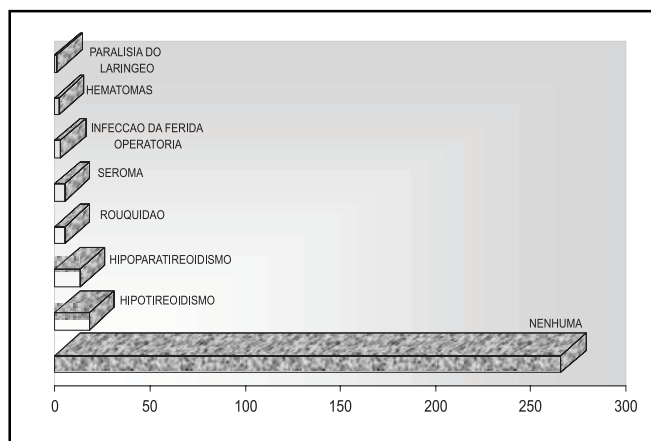


Figura 6- Complicações das Tireoidectomias

Dos 218 pacientes (69,6%) submetidos às ressecções parciais e subtotais da glândula, excluindo as "near-totais", 18 (9%) ficaram hipotireóides (Figura 7).

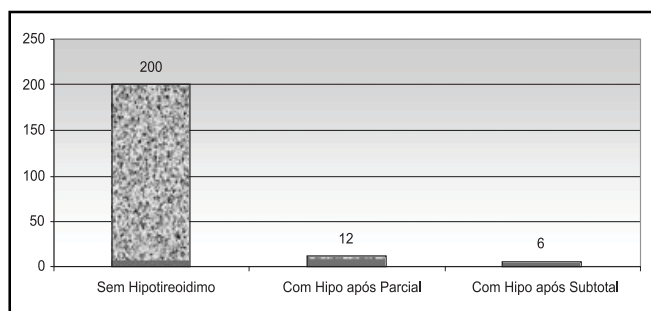


Figura 7- Hipotireoidismo após ressecções parciais e subtotais



Daqueles 161 pacientes (51,4%) submetidos a ressecções totais e subtotais, excluindo as "near-totais", 9 pacientes (cerca de 6%) apresentaram hipoparatiroidismo transitório e 4 pacientes (cerca de 2%) tiveram hipoparatiroidismo definitivo, mais comumente vistas nas ressecções subtotais para tratamento da doença de Graves e nas ressecções totais da glândula para tratamento do câncer de tireóide (Figura 8).

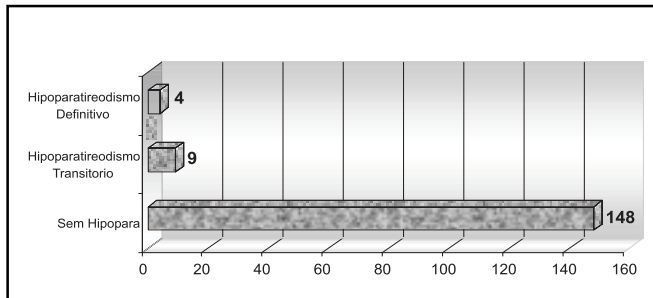


Figura 8- Hipoparatiroidismo após ressecções subtotais e totais

### Discussão

Desde os trabalhos de Kocher<sup>6</sup>, as tireoidectomias passaram a ser procedimentos considerados mais seguros. A identificação cuidadosa dos nervos laringeos recorrentes e a preservação das paratireóides e de sua vascularização, ao trabalharmos rente à cápsula da glândula tireóide quando da ligadura dos pedículos vasculares, possibilitou queda da morbidade ao realizarmos tireoidectomias<sup>4,5</sup>.

Ao analisarmos esta série de pacientes, observamos taxas de complicações como as descritas na literatura em geral<sup>1,2,3,4,7</sup>. Não se pode esquecer que muitas das cirurgias foram realizadas por residentes em treinamento, mas sempre sob supervisão direta dos médicos do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço desta instituição.

Como também descrito na literatura, tem sido crescente a indicação de tratamento cirúrgico de muitas patologias benignas da glândula tireóide, principalmente nos portadores de bócio multinodular<sup>2</sup>. Apesar de bastante discutido, em nossa série pode-se verificar a alta taxa de tireoidectomias totais realizadas nestes pacientes, com baixa taxa de complicações<sup>1,5,7</sup>. A preocupação em se retirar toda a glândula quando os dois lobos estão degenerados é explicado pelo fato de que uma reintervenção local para tratamento de uma eventual recidiva é sempre mais complexa pelo processo cicatricial e sempre acompanhada de maior chance de complicações, como também descrito na literatura<sup>3,6</sup>.

A literatura médica tem frisado muito o hipotireoidismo<sup>1</sup> como complicação de ressecções parciais e subtotais, apesar de que nesta série de pacientes esta complicação foi baixa. O hipotireoidismo é explicado pela tendência em se realizar ressecções mais amplas do parênquima tireoidiano, mesmo em patologias benignas<sup>6,7</sup>.

Nos pacientes portadores de Doença de Graves a cirurgia mais empregada foi a tireoidectomia parcial bilateral, a qual nestes pacientes, acompanhou-se de uma maior incidência de hipotireoidismo. Isto também é relatado na literatura, o que leva a se recomendar que tal procedimento seja realizado por cirurgiões com maior experiência cirúrgica na área<sup>3</sup>. A única lesão de laringeo recorrente ocorreu nesta cirurgia.

Apesar de bastante controverso, a cirurgia mais realizada nos portadores de câncer de tireóide, representados na maioria pelos carcinomas papilífero e folicular, foi a tireoidectomia total a qual foi acompanhada de maior incidência de hipoparatiroidismo do que a mesma cirurgia realizada em pacientes com bócio multinodular<sup>4,6</sup>. Isto se explica pela preocupação em se deixar mínima quantidade de

parênquima tireoidiano nos casos de carcinoma para que se possa fazer um melhor tratamento com iodo radioativo no pós-operatório. Uma alternativa ao procedimento total, é a tireoidectomia "near-total" que preserva parte do parênquima tireoidiano próximo a uma das paratireóides,<sup>3</sup> o que explica em nossa série, apesar do pequeno número de pacientes submetidos a este tipo de cirurgia, a ausência de hipoparatiroidismo nos pacientes operados por esta técnica.

### Conclusão

Como descrito na literatura, nosso trabalho mostra que quando realizada por cirurgiões de cabeça e pescoço, as complicações cirúrgicas das tireoidectomias são baixas e mais comumente relacionadas às cirurgias subtotais dos bócios difusos tóxicos e totais do câncer de tireóide. Grande parte das cirurgias realizadas em pacientes com bócio multinodular e adenomas apresentaram poucas complicações, mesmo nas tireoidectomias totais. O carcinoma papilífero foi o tumor maligno mais frequente e a tireoidectomia total, neste estudo, foi a cirurgia mais empregada no manejo desta neoplasia, apesar de ser bastante controversa a extensão da tireoidectomia nesta patologia.

### Referências

- 1- DENG X, WANG J, LI J. The complications of reoperation for thyroid disease after a thyroidectomy. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*; 2003, 17: 147-8.
- 2- YOUNES NA, ALBSOUL AM. Surgery versus pharmacotherapy of benign thyroid diseases. *Saudi Med J*; 2003, 24: 453-9.
- 3- THOMUSCH O, MACHENS A, SEKULLA C, UKKAT J, BRAUCKHOFF M, DRALLE H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery*; 2003, 133: 180-5.
- 4- KOTAN C, KOSEM M, ALGUN E, AYAKTA H, SONMEZ R, SOYLEMEZ O. Influence of the refinement of surgical technique and surgeon's experience on the rate of complications after total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Acta Chir Belg*; 2003, 103: 278-81.
- 5- TARTAGLIA F, SGUEGLIAM, MUHAYAA, CRESTI R, MULAS MM, TURRIZIANI V, CAMPANA FP. Complications in total thyroidectomy: our experience and a number of considerations. *Chir Ital*; 2003, 55: 499-510.
- 6- ZARNEGAR R, BRUNAUD L, CLARK OH. Prevention, evaluation, and management of complications following thyroidectomy for thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 2003, 32: 483-502.
- 7- FERRAZAR, CORDEIRO AC, BRANDÃO LG, FILHO GBS, CERNEA CR, SANTOS LRM, TAVARES MR, FILHO VJFA, MAGALHÃES RP, DURAZZO MD, JÚNIOR PM, VOLPI EM, TURCANO R. Atualização e comparação dos perfis observados em pacientes submetidos a tireoidectomias numa mesma instituição no período de 45 anos. *Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço*; 2002, 29: 15-19.

Recebido em 14-08-2003

Revisado em 21-08-2003

Aceito em 29-08-2003

# CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

## ACHADOS OFTALMOLÓGICOS DO SEGMENTO ANTERIOR EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

LUÍS AUGUSTO ARANA<sup>1</sup>  
MÁRCIO ZAPPAROLI<sup>1</sup>  
RODRIGO CAIRES DE SOUZA<sup>1</sup>  
ANA CAROLINA PELEGRINI<sup>1</sup>  
CAMILLA BARBIERI BOLZANI<sup>1</sup>  
EDUARDO ARANA<sup>2</sup>  
CARLOS EDUARDO MAGRO<sup>3</sup>  
TELMA SKARE<sup>3</sup>  
JAYME ARANA<sup>4</sup>

DESCRITORES : lupus, segmento anterior do olho, catarata, síndromes do olho seco.  
KEY WORDS : lupus, anterior eye segment, cataract, dry eye syndromes.

### Resumo

**Objetivo:** Estudar a prevalência dos achados oftalmológicos no segmento anterior em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) do ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

**Método:** Quarenta e sete pacientes portadores de LES foram submetidos a exame oftalmológico (biomicroscopia) e testes para pesquisa de Olho Seco (Schirmer I; Tempo de Rompimento Lacrimal; Impregnação com Rosa Bengala).

**Resultados:** O Olho Seco foi o achado oftalmológico mais freqüente estando presente em 39,36% dos olhos. Já nos olhos sem sintomatologia de xerofthalmia o Olho Seco esteve diagnosticado em 11,90%. Dos 52 olhos com algum tipo de sintoma 32 apresentaram algum dos 3 testes diagnósticos positivos. O BUT foi positivo em 50%, o Schirmer foi positivo em 32,68% e o rosa Bengala foi positivo em 17,30%. No exame biomicroscópico as alterações mais significativas incluíram catarata subcapsular posterior (6,38%) e pterígio (5,32%).

**Conclusão:** O olho seco é a manifestação ocular mais freqüente encontrada no LES, mesmo em pacientes que não apresentam a sintomatologia para esse quadro.

**Endocrinol diabetes clín exp. 2003; 3:147 - 149**

### Abstract

**Purpose:** To determine the prevalence of the ophthalmologic findings on the anterior segment of the eye in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) treated in the Rheumatology clinic of Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

**Methods:** Forty-seven patients with SLE were interviewed and had their eyes examined with a slit lamp and with specific tests [Schirmer-1, Tear Film Break-up Time (BUT) and Rose Bengal staining] to verify the presence of dry eye.

**Results:** Dry eye was the most frequent ophthalmologic finding corresponding to 39,36% of the eyes examined. In the asymptomatic eyes for xerophthalmia the dry eye was diagnosed in 11,90%. Within the 52 eyes examined with some kind of dry eye symptom, 32 presented at least one of the three specific tests positive for dry eye. BUT was positive in 50%; Schirmer-1 test was positive 32,68% and Rose Bengal staining was positive in 17,30% of all eyes examined. On the slit lamp examination, the most common clinical features observed included subcapsular posterior cataract (6,38%) and pterigium (5,32%).

**Conclusion:** Dry eye is the most common ocular manifestation observed in SLE, even in patients who do not complain about the typical symptoms associated with this clinical feature.

**Endocrinol diabetes clín exp. 2003; 3:147 - 149**

### Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) foi descrito pela primeira vez por Brett em 1833. O LES é uma doença crônica de origem desconhecida que afeta diversos sistemas do organismo. Do ponto de vista fisiopatológico caracteriza-se pela existência de auto-anticorpos e deposição de imunocomplexos, existindo uma hiperatividade dos linfócitos T e B policlonais e antígeno-específicos. O LES afeta 40 de cada 100.000 americanos caucasianos, sendo mais comum em negros<sup>1</sup>. Noventa por cento dos casos ocorrem em mulheres, principalmente na idade reprodutiva. Existe uma grande relação com HLA-DR3 e DR-22.

Dentre as suas manifestações clínicas encontram-se as oftálmicas as quais variam desde acometimento das pálpebras pela doença mucocutânea até doença vascular retiniana e envolvimento neuro-oftálmico<sup>3</sup>. Os achados do segmento anterior incluem ceratite seca (síndrome do olho seco), episclerite, esclerite e uveíte<sup>4</sup>.

Este trabalho tem como objetivo analisar a prevalência das alterações oculares no segmento anterior (córnea, íris e cristalino) em pacientes com LES.

### Pacientes e Método

A amostra estudada constitui-se de 47 pacientes acompanhados pelo Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba e com pelo menos 4 critérios do *American College of Rheumatology* para diagnóstico de LES. Esse trabalho desenvolveu-se de março a junho de 2003 no Hospital de Olhos do Paraná, onde os pacientes foram submetidos a exames com lâmpada de fenda para avaliar o segmento anterior. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Pesquisas Médicas ligado ao Hospital Universitário Evangélico de Curitiba e todos os pacientes deram consentimento livre e esclarecido para a sua participação.

Foi aplicado um protocolo que continha história clínica incluindo tempo de diagnóstico, envolvimento sistêmico, sintomatologia ocular (sensação de olho seco por mais de 3 meses, sensação recorrente de areia nos olhos e uso de colírio lubrificante), uso de medicações atuais.

Os pacientes foram submetidos a biomicroscopia do segmento anterior com a lâmpada de fenda. Além disso, foram realizados três testes para o diagnóstico de olho seco: a) teste de Schirmer I, estabeleceu-se como positivo medida inferior a 10 milímetros; b) teste do Tempo de Rompimento do Filme Lacrimal (BUT= "break up time") com fluoresceína a 2% (foi considerada positivo o valor até 10 segundos); c) teste com impregnação com Rosa Bengala a 1%, a qual foi

1 - Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná.

2 - Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

3 - Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

4 - Disciplina de Oftalmologia da Faculdade Evangélica do Paraná. - Departamento de Retina e Vítreo da Universidade Federal do Paraná.

E-mail: larana@netpar.com.br

considerada positiva quando o resultado for igual ou superior a 4 (na escala de Van Bijsterveld). A execução de cada um destes testes seguiu a padronização feita na referência<sup>5</sup>. O diagnóstico de ceratoconjuntivite seca foi estabelecido quando 2 destes exames foram positivos ou quando o paciente tinha 1 teste alterado e sintomatologia de xeroftalmia<sup>6</sup>. Os testes diagnósticos foram realizados sempre pelo mesmo investigador.

## RESULTADOS

A amostra compunha-se de 47 pacientes lúpicos, todos do sexo feminino e com idade de 19 a 64 anos (média de 37,35 com DP±10,30 anos) e tempo de diagnóstico entre 2 e 276 meses (média de 74,63 com DP±69,98 meses). No exame biomicroscópico constatou-se que 5 olhos apresentaram pterígio; 1 hordéolo externo; 1 blefarite; 3 meibomite; 1 sinéquia posterior; 2 episclerite; 1 precipitados ceráticos finos e 6 olhos (ou 6,38%) com catarata subcapsular posterior.

Na pesquisa para olho seco dos 94 olhos estudados (47 pacientes), 37 olhos (ou 39,36%) foram diagnosticados com Síndrome do Olho Seco. De toda a amostra, 52 olhos tinham algum tipo de sintoma, desses 32 olhos apresentaram pelo menos um dos três testes diagnósticos positivos. O BUT foi positivo em 26 ou 50%; o Schirmer foi positivo em 17 ou 32,68% e o Rosa Bengala foi positivo em 9 ou 17,30%. (Gráfico 1).

Já dos 42 olhos assintomáticos em 5 olhos (ou 11,90%) foi diagnosticado Olho Seco, sendo que 4 olhos apresentaram tanto Schirmer como BUT positivos e 1 (um) olho apresentou Schirmer, BUT e Rosa Bengala alterado (Figura 1).

TABELA 1 - MANIFESTAÇÕES OCULARES NO LES (*)	
Segmento anterior	Lesões cutâneas periorbitárias; Infecções (imunodepressão); Episclerite; Uveíte anterior; Cataratas (pelo uso de corticóide).
Segmento posterior	Vasculites retinianas; Vasculopatia hipertensiva (pacientes com envolvimento renal); Pseudotumor de órbita.

(\*) Tabela construída com dados obtidos de Dubois EL, Wallace D, Clinical and Laboratory Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus In Dubois EL, Wallace D. *Lupus Erythematosus*, 3rd Ed, Lea & Febiger, 1987: 302-449.

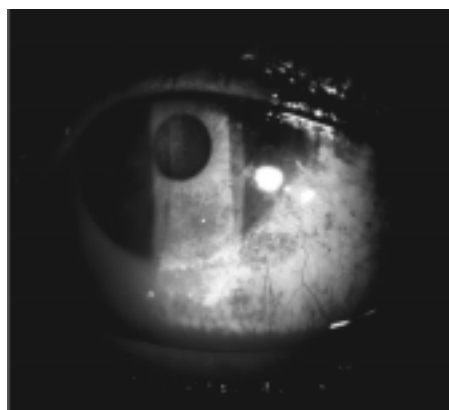


Fig 1 - Impregnação do colírio Rosa Bengala no epitélio corneconjuntival.

## Discussão

O lúpus é uma vasculite multiforme e grave. Embora o envolvimento ocular seja bem estabelecido, a prevalência deste, na população lúpica em geral, não é bem conhecida uma vez que os achados oculares freqüentemente são obscurecidos por manifestações mais graves e com risco de vida e que desviam a atenção do médico. O envolvimento ocular no LES tende a acompanhar a atividade geral da doença<sup>7</sup>. São descritos os achados constantes na tabela 1.

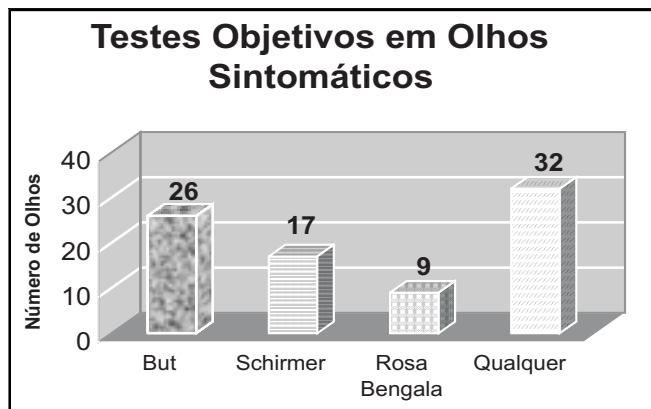


Gráfico 1

A população estudada constava de pacientes em atendimento ambulatorial e em tratamento, o que pressupõe controle, pelo menos parcial, da atividade da colagenose.

Achados de infecção palpebral (hordéolo externo, meibomite e blefarite) embora não estejam ligados diretamente com LES são comuns nestes pacientes uma vez que eles são susceptíveis a infecções pela própria doença e pelo uso de medicamentos como corticóides e imunossupressores<sup>7</sup>.

Já a episclerite, que foi diagnosticada em 2 dos nossos pacientes, é um quadro auto-limitado que pode estar relacionada a doença básica; entretanto, inúmeras vezes sua causa é idiopática<sup>8,9</sup>.

A catarata subcapsular posterior esteve presente em 6 olhos (6,38%) e todos esses pacientes utilizavam prednisona. Esse comprometimento já foi descrito na literatura por vários autores<sup>10,11</sup>.

A uveíte anterior se manifesta por precipitados ceráticos finos, sinéquias, flare, hiperemia limbar e está presente no LES em 0.1% a 4.8% dos casos<sup>12,13</sup>. Uma paciente apresentou, na biomicroscopia, em 1 olho, sinéquia iridolenticular e PKs finos o que poderia representar seqüela de uveíte. Entretanto esta paciente realizou cirurgia de catarata e fez uso de uma lente de câmara anterior, logo esse quadro é mais sugestivo de um processo inflamatório ocorrido pelo trauma cirúrgico.

A presença de olho seco neste estudo foi um achado bastante significativo (39,36%). Na literatura brasileira foi encontrado apenas 1 (um) trabalho em que Mendes L.V. e Belford Jr. R. citam a freqüência de Olho Seco em pacientes com LES de 36,76%<sup>14</sup>. Em outro trabalho fora do Brasil essa prevalência é de 31%<sup>15</sup>.

O diagnóstico da ceratoconjuntivite *sicca* também esteve presente em olhos assintomáticos (11,90%) o que justifica o fato de que estes pacientes devam ser examinados rotineiramente para que o diagnóstico seja efetuado.

## Conclusão

Concluindo-se, pode se dizer que a manifestação ocular mais comum em segmento anterior de olhos de pacientes lúpicos é a ceratoconjuntivite seca. Em segundo lugar encontram-se as infecções propiciadas pela imunossupressão.

## Referências

- 1- HARRISON, **Medicina Interna**, Herszteg C. A., Editora Mc Graw-Hill Interamericana do Brasil LTDA. Rio de Janeiro-RJ, II Volume, Décima Quinta Edição; 2002, 2037-2044.
- 2- PEAKMAN M., VERAGANI D. **Imunologia Básica e Clínica**, Toros E. F., Editora Guanabara Koogan S.A, Rio de Janeiro-RJ;1999, 155-165.
- 3- AREVALO JF, LOWDER CY, MUCI-MENDOZA R. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. **Curr Opin Ophthalmol**; 2002, Dec;13(6):404-10.

- 4- Capítulo 25:285-299. Scarpi M. J., Olho Seco In, - Belford Jr. R., KARA-JOSÉ N. **Córnea Clínica e Cirúrgica**. Editora Roca LTDA, São Paulo-SP. 1997.
- 5- WILLIAMS B, HULL DS. Lúpus Erythematosus Keratoconjuntivitis. **Southern Medical Journal**; 1986, 79:631-2.
- 6- NICHOLS KK, NICHOLS JJ, ZADNIK K. Frequency of dry eye diagnostic test procedures used in various modes of ophthalmic practice. **Cornea**; 2000,19(4):477-82
- 7- DUBOIS EL, WALLACE D, Clinical and Laboratory Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus In Dubois EL, Wallace D. **Lupus Erythematosus**; 3rd Ed, Lea & Ferbigier, 1987: 302-449.
- 8- PAVESIO CE, MEIER FM.. Systemic disorders associated with episcleritis and scleritis. **Curr Opin Ophthalmol**; 2001, Dec;12(6):471-8.
- 9- WHITE GE.Episcleritis and scleritis. **Optom Clin**; 1991, 1(4):79-87.
- 10- ZONANA- NACACHABARR SG, LAURENCE L, PETRI M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. **Arthritis Rheum**; 2000, 43:1801-8.
- 11- ZIGER F., ZAGO R. J., GEHLEN M., SILVA M. B., SKARE T. L. Catarata em corticoterapia sistêmica: prevalência e relação com tempo e dose cumulativa de glicocorticóides. **Arq Brás Oftalmol**; 2003, 66:153-5.
- 12- ROSENBAUM JT, WERNICK R. The utility of routine screening of patients with uveitis for systemic lupus erythematosus or tuberculosis. A Bayesian analysis. **Arch Ophthalmol**; 1990, 108:1291-3.
- 13- RODRIGUEZA, CALONGE M, PEDROZA-SERES M, AKOVA YA, MESSMER EM, D'AMICO DJ, ET AL. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. **Arch Ophthalmol**; 1996, 114:593-9.
- 14- MENDES LE, GONÇALVES JOR, COSTA VP, BELFORT JR R. Alterações oculares no lupus eritematoso sistêmico. **Arq Bras Oftalmol**; 1998, 61(6):713-6.
- 15- SOO MP, CHOW SK, TAN CT, NADIOR N, YEAP SS, HOH HB The spectrum of ocular involvement in patients with systemic lupus erythematosus without ocular symptoms. **Lupus**; 2000, 9(7):511-4.

# RELATO DE CASO

## NANISMO TANATOFÓRICO

DANIELA HESPANHA MARINHO<sup>1</sup>  
LYGIA MARIA COIMBRA DE MANUEL<sup>2</sup>  
RÚBIA FÁTIMA FUZZA<sup>2</sup>  
MITSURU MIYAKI<sup>2</sup>  
ANA LÚCIA FIGUEREDO SARQUIS<sup>1</sup>  
REGINA PAULA VIEIRA CAVALCANTE DA SILVA<sup>1</sup>  
MARYANE CLETO MAMUD<sup>1</sup>  
ANTÔNIO CARLOS BAGATIN<sup>2</sup>  
MARCOS PAROLIN CECCATTO<sup>2</sup>

Unitermos: nanismo, displasia tanatofórica, displasias  
Key words: dwarfism, dysplasia, thanatophoric dysplasia

### Resumo

O nanismo tanatofórico consiste em uma displasia óssea quase sempre fatal, que ocorre em virtude de distúrbio da ossificação endocondral. É caracterizado por encurtamento dos membros, caixa torácica hipoplásica, macrocefalia e platispondilia (corpos vertebrais achatados). Existem dois subtipos de fenótipos (tipo I e tipo II). Há aproximadamente 125 casos de displasias ósseas documentados, sendo que 50 foram reconhecidos ao nascimento. Esta forma de displasia tem sua incidência aproximada na população de 1/35000 a 1/50000. Os autores relatam um caso de um paciente com nanismo tanatofórico tipo I, com sobrevivência de quinze dias. **Endocrinol.diabetes clín exp 2003;3: 150 - 151**

### Abstract

Thanatophoric dysplasia is a nearly always fatal skeletal dysplasia, that occurs in consequence of an endochondral ossification disbalance. It is characterized by shortening of the limbs, a severely small thorax, macrocephaly and platyspondyly. There are two major subtypes (type I and type II). There are about 125 cases of skeletal dysplasias reported and, from these, 50 were recognized at birth time. Its incidence varies from 1/35000 to 1/50000. We report a case of thanatophoric dysplasia type I, that survived for 15 days. **Endocrinol.diabetes clín exp 2003;3: 150 - 151**

### Introdução

Displasias ósseas são um grupo heterogêneo de condições associadas a anomalias no tamanho, forma e densidade do esqueleto<sup>4</sup>. Uma das displasias ósseas mais comuns é o nanismo tanatofórico, com uma incidência estimada de 0,2-0,5/10000 nascimentos<sup>5</sup>.

O nanismo tanatofórico consiste em uma displasia óssea quase sempre fatal, que ocorre em virtude de distúrbio da ossificação endocondral. É caracterizado por encurtamento dos membros, caixa torácica hipoplásica, macrocefalia e platispondilia (corpos vertebrais achatados). Existem dois subtipos de fenótipos: tipo I, caracterizado por fêmur curvo e corpos vertebrais mais achatados; e tipo II, caracterizado por fêmur mais retilíneo, corpos vertebrais mais altos e crânio em folha de trevo<sup>1</sup>.

Os autores relatam o caso de um paciente com nanismo tanatofórico tipo I que foi a óbito com quinze dias de vida.

### DESCRIÇÃO DO CASO:

História materna: mãe 26 anos, GII PI, negra, um filho vivo, idade gestacional cronológica de 35 semanas, ecografia pré-natal evidenciando encurtamento dos membros superiores e inferiores, polidrâmnio moderado e dados de biometria

discordantes, não sendo possível estabelecer idade gestacional, sendo os achados associados a nanismo ou osteogênese imperfeita.

História do recém-nascido: nasceu de parto cesárea, pélvico, masculino, branco, em mau estado geral, em apnéia, com frequência cardíaca menor que 100 e com cianose central que melhorou com ventilação sob pressão positiva. Apgar 2/5/7, Parkim de 37 semanas, peso de nascimento 2305g.



O recém-nascido com 6 dias de vida.

Admissão na UTI-Neonatal: apresentava-se em regular estado geral, corado, hipoativo, reativo, hipotônico, macrocefálico (38,5cm), com fontanela anterior ampla e suturas afastadas, nariz em sela, face pequena, pescoço curto, tórax em sino, membros curtos e baixa estatura (37,5cm).



O RN com 6 dias de vida, caixa torácica hipoplásica

Terapêutica e evolução: foi colocado em CPAP nasal a 60% e mantido em jejum. No 4º dia de vida, foi iniciada alimentação via sonda orogástrica. No 6º dia de vida, foi colocado em caixa de O<sub>2</sub> a 30%. No 10º dia, iniciou com piora do padrão respiratório, indo a óbito no 15º dia de vida por insuficiência respiratória.

1 - Serviço de Neonatologia do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

2 - Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da UFPR.

E-mail: lygita@yahoo.com.br



O RN com 6 dias de vida, membros superiores curtos.

Foram realizados os seguintes exames de imagem: radiografias revelando ossos longos arqueados, tórax estreito, costelas curtas, corpos vertebrais curtos e achatados, pelve quadrada e curta; ecografia cerebral e ecocardiografia normais; ecografia abdominal revelando esplenomegalia de 4,5cm.



Radiografia de tórax evidenciando caixa torácica hipoplásica.



Radiografia evidenciando fêmur arqueado, corpos vertebrais curtos e achatados, pelve quadrada.

### Discussão

A primeira descrição de displasia ou nanismo tanatofórico foi realizada em 1967, por Maroteaux *et al.*<sup>6</sup>. Desde então, tem sido descrita uma série de relatos destacando as alterações do tecido osteocondral. Há aproximadamente 125 casos documentados, sendo que 50 foram reconhecidos ao nascimento<sup>16</sup>. A incidência aproximada de displasias ósseas na população é de 1/35000 a 1/50000<sup>13</sup>.

O nanismo tanatofórico é a displasia óssea neonatal e fatal mais comum. Os indivíduos afetados apresentam características similares às vistas na acondroplasia homozigótica<sup>10</sup>. Atualmente, a causa desta displasia tem sido atribuída à mutação autossômica dominante que ocorre no gene 3 do receptor para o fator de crescimento para fibroblasto (FGFR3)<sup>1,10,13</sup>. A herança é autossômica dominante<sup>5</sup>.

O termo tanatofórico é derivado do grego "thanatophoros", significando parto morto, uma vez que a maior parte dos pacientes são natimortos ou sobrevivem poucas horas de vida ou dias<sup>2,14</sup>, pois morrem de insuficiência respiratória devido à redução volumétrica da caixa torácica e à hipoplasia pulmonar<sup>1,7</sup>.

Há evidências de que o tecido osteocondral normal distri-

buído entre o tecido "tanatofórico" seja a razão para as diferenças entre os tipos I e II. Na verdade, estes dois subtipos não representam entidades diferentes, mas sim a mesma entidade com características diferentes devido a eventos de mutação ocorrendo em tempos diferentes<sup>12</sup>.

Acredita-se que a diminuição no crescimento longitudinal do esqueleto é causada por uma redução na atividade mitótica das células cartilaginosas na zona proliferativa, levando a uma redução do número de células na zona colunar, resultando em uma ossificação deficiente das estruturas da metáfise óssea<sup>11,12</sup>.

Em um estudo multicêntrico realizado em 1995, notou-se que em aproximadamente 50% dos casos de nanismo tanatofórico a idade paterna era superior a 35 anos e a incidência relativa desta anomalia aumentava de forma exponencial de acordo com a idade paterna. A idade materna e a ordem de nascimento não parecem afetar a incidência de forma tão significativa<sup>9</sup>.

O diagnóstico ultrassonográfico antenatal é possível de ser feito no segundo trimestre da gestação, mas a diferenciação entre nanismo tanatofórico e outras displasias ósseas não letais é muito importante. Porém, fatores como posição fetal desfavorável, obesidade materna e idade gestacional tardia podem influenciar no diagnóstico preciso das malformações<sup>4</sup>. No momento, testes de *screening* genético pré-natal ainda parecem ser impraticáveis<sup>1</sup>.

Em caso de óbito no período perinatal, a autópsia é mandatória para que seja feito o diagnóstico definitivo, o qual é a base para o aconselhamento genético dos pais<sup>3,14</sup>.

Por ser uma anomalia de diagnóstico antenatal preciso ainda pouco freqüente, deve-se contar com uma equipe multidisciplinar treinada para fornecer todo o apoio necessário no período perinatal aos familiares.

### Referências

- 1- CHANG TK e cols. Thanatophoric Dysplasia Type I. **Acta Paediatr Taiwan**; 2000, 42(1):39-41.
- 2- HO KL e cols. Neuropathological findings in thanatophoric dysplasia. **Acta Neuropathol (Berl)**; 1984, 63:218-28.
- 3- HORTON WA e cols. Abnormal ossification in thanatophoric dysplasia. **Bone**; 1988, 9:53-61.
- 4- KÖBLE N e cols. Diagnosis of Skeletal Dysplasia by Multidisciplinary Assessment: a report of two cases of Thanatophoric Dysplasia. **Ultrasound Obstet Gynecol**; 2002, 19:92-8.
- 5- KRUKZEC A e cols. Thanatophoric dysplasia: three patients hospitalized in PAIP in 1994-2000. **Przegl Lek**; 2002, 59(1):137-9.
- 6- MAROTEAUX P e cols. Thanatophoric dwarfism. **Presse Med**; 1967, 75:2519-24.
- 7- NORONHA L e cols. Displasia Tanatofórica - Relato de Dois Casos com Estudo Neuropatológico. **Arq Neuropsiquiatr**; 2002, 60 (1): 133-7
- 8- ORIOLI IM e cols. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. **J Med Genet**; 1986, 23:328-32.
- 9- ORIOLI IM e cols. Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia and osteogenesis imperfecta. **Am J Med Genet**; 1995, 59(2):209-17.
- 10-TAVORMINA e cols. Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. **Nat Gene**; 1995, 9(3):321-8.
- 11-WEBER M. Thanatophoric Dysplasia Type II: new entity?. **J Pediatr Orthop B**; 1998, 7(1): 10-22.
- 12-WEBER M e cols. Thanatophoric Dysplasia Type I: new radiologic, morphologic, and histologic aspects toward the exact definition of the disorder. **J Pediatr Orthop B**; 1998, 7(1):1-9.
- 13-WILCOX WR e cols. Molecular, radiologic, and histopathologic correlations in thanatophoric dysplasia. **Am J Med Genet**; 1998, 78(3):274-81.
- 14-WONGMONGKOLRIT T e cols. Neuropathological findings in thanatophoric dysplasia. **Arch Pathol Lab Med**; 1983, 107:132-5.

Recebido em 02-08-2003

Revisado em 12-08-2003

Aceito em 18-08-2003

# EDUCAÇÃO EM DIABETES

## PROTOCOLO PARA TRATAMENTO DO PÉ DIABÉTICO DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ

FLAVIA CARNAVAL<sup>1</sup>  
AMÉLIA CRISTINA SEIDEL<sup>1</sup>  
MIRIAN H. TAKAHASHI<sup>2</sup>  
WILSON EIK FILHO<sup>2</sup>

Descritores: diabetes mellitus, úlcera, membro inferior, antibióticos.

Key words: diabetes mellitus, lower extremity, ulcer, antibiotic

### Resumo

A visão do paciente portador do pé diabético deve ser global. Para que isso ocorra, há necessidade de uma abordagem sistematizada e que nenhum ponto de relevância seja esquecido. Inicialmente deve-se focar uma história clínica completa, com todas as informações referentes ao tempo e evolução da diabetes, tratamentos anteriores e atuais, dieta atual, prática de exercícios físicos e outras. O exame físico deve ser criterioso, e atento para os sinais de comprometimento neuropático e vascular do membro. O tratamento está diretamente relacionado com a classificação desta entidade. O objetivo principal deste artigo é a sistematização do atendimento ao paciente portador de pé diabético. Idealmente, a primeira abordagem seria a prevenção primária, no entanto, na maioria dos casos o diagnóstico é tardio. A prevenção secundária reveste-se de suma importância, mas muitas dificuldades lhe são atribuídas. Apesar de cuidados simples fazerem parte da prevenção, a escolaridade e a pobreza a torna difícil.

**Endocrinol diabetes clín exp 2003;3: 152 - 154**

### Abstract

The view of the patients with diabetic foot wound should be an overall view. For that matter, it's important for the approach to be systematized and relevant aspect should not to be misled. A whole clinical background with all information concerning time and diabetes evolution, previous and current treatments, current dieting, presence on absence of physical exercise should be taken into account in a first approach of such patient. The physical examination must be cautiously performed by providing a focus for neuropathical and vascular compromising. The treatment is basically related to such classification. This article aims the systematization of the medical assistance to the diabetic foot wound patient. Technically the primary prevention would be the first approach. However, most patients are assisted when the illness is in advanced level. The secondary prevention is the ultimate importance. Great difficulty is regarded to its performance, however. In spite of simple care be part of its prevention, schooling and poverty turn it into a difficult.

**Endocrinol diabetes clín exp 2003;3: 152 - 154**

### Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde, pé diabético é infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos associada à anormalidades neurológicas e vários graus de doença vascular periférica nos membros inferiores<sup>1</sup>. A dificuldade na abordagem do pé diabético está diretamente relacionada com a complexidade da sua causa. O aumento da sua incidência e prevalência, além da grande morbidade e mortalidade impõe a melhora e intensificação dos cuidados para seu tratamento.

Quanto à epidemiologia do pé diabético, 85% das amputações de membros inferiores em diabéticos são precedidas por úlceras, o que evidencia a importância da observação do pé. A prevalência de úlceras na população diabética varia de 4% a 10%, e considerando que 8% da população brasileira é diabética, confirma ser este um problema de saúde pública<sup>1,2</sup>.

### PROTOCOLO

#### ANAMNESE

##### 1. Identificação

**2. Queixa principal:** Sintoma que levou o paciente a procurar o médico<sup>3</sup>.

##### 3. História da doença atual:

1. Questionar sinais e sintomas como dor (tipo, duração e intensidade), alteração da coloração e ou da temperatura, presença de claudicação, parestesias, presença de ulcerações, etc.

2. Tempo do DM: acima de dez anos de doença há maior prevalência de lesões.

3. Controle glicêmico: importante para diminuir o risco de complicações crônicas<sup>1,3</sup>.

4. Revisão de aparelhos e sistemas:

##### 5. Antecedentes pessoais:

1. Doenças associadas: hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e outras.

2. História de ulceração ou amputação: se houve ulceração ou amputação prévia, trata-se de um paciente de alto risco, que precisará ser seguido de perto.

##### 6. Antecedentes familiares:

##### 7. História farmacológica:

Tratamentos prévios: uso de antibióticos.

##### 8. Condições e hábitos de vida:

1. Tipo de calçado: 85% dos traumas extrínsecos são causados por uso de sapatos inadequados, devido à diminuição da sensibilidade no pé<sup>1</sup>.

2. Hábitos sociais: se há tabagismo e ou etilismo associados, pois podem existir lesões vasculares e ou neuropáticas concomitantes<sup>4</sup>.

3. Condições socioeconômicas: renda familiar, tipo e condições de moradia.

4. Alimentação: qualidade e quantidade.

### EXAME FÍSICO

1. Exame físico geral: temperatura, freqüências cardíaca e respiratória, pressão arterial, peso, estatura.

##### 2. Exame físico específico dos MMII:

###### • Inspeção

a. Calçados e meias: remoção sistemática destes para expor e avaliar o pé.

b. Pele: procurar por pele ressecada, fina, com fissura, pigmentações, etc.

1 - Disciplina de Angiologia e Cirurgia Vascular da Universidade Estadual de Maringá (UEM)

2 - Disciplina de Endocrinologia da UEM

E-mail: seidel@wnet.ccm.br

- c. Unhas: observar cortes inadequados, unhas encravadas ou granulomas. A freqüência de onicomicoses no diabético é alta e preferencialmente deve-se fazer o exame micológico previamente ao tratamento.
- d. Deformidades: verificar deformidades como dedo em garra, hálux valgo, joanete e pé de Charcot<sup>3</sup>.
- e. Calosidades: esclarecer que o calo não é uma "proteção" para o pé.
- f. Úlceras: avaliar extensão, localização, aparência, odor, profundidade.
- g. Presença de infecção: micose interdigital, infecção bacteriana inicial ou abscessos.
- f. Mal perfurante plantar: pode culminar com infecção, osteomielite e amputação.
- g. Amputação prévia: localização e extensão<sup>1</sup>.

• **Palpação**

1. Temperatura do membro.
2. Edema.
3. Pulsos.

**Exame neurológico:**

- a. Pesquisa de sensibilidade tátil pressórica com monofilamento de 10g (Semmes - Weinstein). O monofilamento é aplicado em pontos de maior pressão na região plantar do pé e em um ponto do dorso (habitualmente o leito ungueal do hálux). Armstrong observou que o resultado de mais de três erros em dez pontos testados é característico de pé em risco de ulceração neuropática (figura 1) <sup>4,6,7</sup>.
  - b. Pesquisa de sensibilidade vibratória com diapazão de 128 Hz, que é colocado (imediatamente após ter sido submetido à vibração) na face dorsal do hálux, na falange distal <sup>5,6</sup>.
- Quanto maior o grau de neuropatia e vasculopatia maior o risco de lesão<sup>6</sup>.

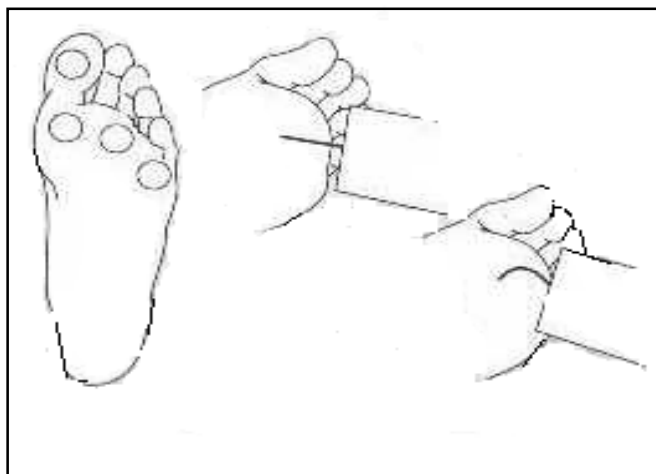


Figura 1 - Monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07 - 10 gramas: utilizado para identificar o paciente com pé em risco de ulceração. O monofilamento é aplicado em pontos de maior pressão na região plantar do pé e em um ponto no dorso do pé.

**TRATAMENTO**  
**PROFILAXIA**

Prevenção do estresse mecânico: uso de sapatos adequados associado ao uso de muletas, meias sem costura nos pododáctilos, não sobrecarregar o membro até a cicatrização da ferida, retorno gradual da sobrecarga, cuidados com a extremidade contra-lateral, inspeção diária dos pés à procura de novas lesões<sup>6</sup>.

**GERENCIAMENTO DA INFECÇÃO**

• A terapia antimicrobiana é essencial nos cuidados com a ferida infectada e deve estar associada a todos os cuidados citados acima;

- Devem ser levados em conta tanto critérios clínicos quanto microbiológicos de infecção;
- O exame bacterioscópico não está indicado, devido ao seu baixo valor preditivo;
- A cultura é indicada e deverá ser feita em casos moderados e graves, obtendo-se material por punção de uma coleção fechada ou, durante um desbridamento<sup>6</sup>;
- Os "swabs" feitos com hastes de algodão apresentam resultados contraditórios<sup>1</sup>;
- A etiologia bacteriana se altera de acordo com a gravidade da infecção (Quadro 1);

Quadro 1 – Etiologia bacteriana de acordo com a gravidade da infecção		
Leve	Moderada	Grave
<i>Staphylococcus aureus</i> Estreptococos	Cocos Gram-positivos aeróbios (estafilo, estreptos e enterococos)  Bacilos Gram-negativos aeróbios ( <i>E. Coli</i> , <i>Enterobacter</i> , etc.)	Cocos Gram-positivos aeróbios (estafilo, estreptos e enterococos)  Bacilos Gram-negativos aeróbios ( <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , etc.)  Anaeróbios Gram-positivos e <i>Bacterioides</i> Bacilos Gram-negativos não-fermentadores ( <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> ) <sup>1,6,8,10</sup>

• Quatro categorias devem ser levadas em consideração em relação ao tratamento:

**a) Lesões não infectadas ou úlcera neuropática não inflamada:**

Orientar os cuidados, riscos, sinais e sintomas de alerta de infecção. A antibioticoterapia não está indicada nesses ferimentos pela possibilidade de desenvolvimento de resistência bacteriana. O curativo diário otimiza a umidade local, previne novos traumatismos e minimiza o risco de infecção<sup>6,8,10</sup>.

**b) Infecção sem risco de perda do membro:**

Tem as seguintes características: é superficial, pode apresentar pequena área de celulite superficial (menos de 2cm) ou ulceração pequena e pouca isquemia. A maioria das lesões é classificada como moderada, necessitam de antibiótico que podem ser administrados por via oral e devem cobrir agentes usuais como cocos gram-positivos aeróbios (Quadro 1 e 2). Alguns pacientes podem necessitar de intervenção cirúrgica ou testes diagnósticos e devem ser tratados com internação hospitalar. A retirada de tecido desvitalizado leva à cicatrização mais rápida.

**c) Infecção com ameaça do membro:**

Nestes casos deve-se avaliar sinais e sintomas de toxicidade sistêmica, presença de celulite extensa, profundidade da úlcera (atingindo tecido celular subcutâneo), linfangite, isquemia importante, etc. É uma urgência que necessita de hospitalização inicial com antibioticoterapia parenteral empírica de amplo espectro (Quadros 1 e 2). Os desbridamentos devem ser extensos e associados à cultura do material da úlcera e a curativo diários.

Pacientes com distúrbios metabólicos ou sinais de septicemia também devem ser monitorizados em relação aos eletrólitos e a doença básica, o diabete mellitus.

**d) Osteomielite:** além dos cuidados já citados, o osso deve ser ressecado sem compromisso com a função do pé e a antibioticoterapia deve ser administrada por longos períodos (3 a 10 semanas).

**Outros cuidados:** avaliar necessidade de amputação e/ou reconstrução vascular. O tempo de tratamento requer melhora dos critérios clínicos para prevenir recorrência ou falha terapêutica.



**Quadro 2** – Opções terapêuticas de acordo com a gravidade da infecção

	Oral mg/dose	Intravenoso mg/dose
Leve	Cefalexina 500 a 1000 de 6/6 h ou Amoxicilina-clavulanato 500/125 De 8/8 h ou Clindamicina 300 a 450 6/6 h	Cefalotina 500 a 1000 de 6/6 h ou Cefazolina 1000 de 8/8 h ou Oxacilina 2000 de 4/4 h ou Clindamicina 600 de 6/6 h
Moderada	Amoxicilina-clavulanato 500/125 de 8/8 h ou Clindamicina 300 a 450 6/6 h associada a Ciprofloxacino 250 a 500 12/12 h	Clindamicina 600 de 6/6 h associada a Ciprofloxacino 200 a 400 12/12 h ou Ceftriaxona 1000 12/12 h
Grave		Meropenem 500 a 1000 8/8 h associada a vancomicina 500 8/8 h ou Levofloxacino 250 a 500 24/24 h associado ao Metronidazol 500 8/8 h com ou sem Vancomicina 500 8/8 h

Obs.: A antibioticoterapia sempre que possível deve basear-se no resultado da cultura e antibiograma, desde que a cultura tenha sido colhida da forma preconizada. É necessário corrigir as doses dos antibióticos de acordo com a função renal do paciente<sup>1,6,8,9,10</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitas vezes parece fácil o tratamento do paciente com diabetes mellitus, mas na prática, torna-se difícil por necessitar diretamente da cooperação deste e de seus familiares. Esse protocolo foi realizado com objetivo de realizar uma abordagem sistematizada do pé diabético para que nenhum ponto de relevância seja esquecido. A padronização faz com que se possa avaliar e comparar os resultados, fazendo as mudanças que se mostrarem necessárias de forma rotineira.

O mais importante é conhecer o paciente. Sua história clínica trará informações imprescindíveis ao médico que o avalia e o exame físico confirmará o diagnóstico. Os exames complementares somente fornecem informações sobre o comprometimento geral e extensão local das lesões, sugeridos pela clínica, e servem de parâmetro para acompanhamento. A classificação do pé diabético serve para nortear o tratamento de forma objetiva.

Muitas vezes a atitude do médico frente ao paciente diabético ainda sem complicações é o que vai determinar sua qualidade de vida posteriormente. A profilaxia primária do pé diabético deve ser exaustivamente ensinada ao paciente. No Brasil, infelizmente, a busca ao atendimento é feita frequentemente com a doença já instalada, restando o tratamento e a profilaxia secundária nestes casos.

## Referências

- 1- ZAMBELLE N, NASCIMENTO JMO, GRINBAUM SR. Atualidades e abordagem terapêutica do pé diabético. **XIII Congresso Brasileiro de Diabetes**; 2001,12, Novembro .
- 2- GAEDE P, UEDEL P, LARSEN N, JENSEN GUH, PARVING HH, PEDERSEN O. Multifactorial intervention in type 2 diabetes. **N Engl J Med**; 2003, 348(5): 383,89
- 3- PORTO CC. Anamnese *In* Porto CC, **Semiologia médica**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 3ª ed.,1997,37,47.
- 4- GAGLIARDI, ART. Neuropatia diabética periférica. **J Vasc Br**; 2003, 2(1): 67,74.
- 5- LUCCIAND. Doença vascular e diabetes. **J Vasc Br**; 2003; 2(1): 49,60, 2003.
- 6- CAVANAGH PR, BUSE JB, FRYKBERG RG, GIBBONS GW, LIPSKY BA, POGACH L, REIBER GE, SHEEHAN P. Consensus development conference on diabetic foot wound care. **Diabetes Care**; 1999, 22(8):1354,60.
- 7- SCHMID H, NEUMANN C, BRUGNARA L. O diabetes mellito e a deservação dos membros inferiores: a visão do diabetólogo. **J Vasc Br**; 2003, 2(1): 37,8
- 8- SADER HS, DURAZZO A. Terapia antimicrobiana nas infecções do pé diabético. **J Vasc Br**; 2003, 2(1): 61,6,
- 9- TEMPLE ME, NAHATA MC. Pharmacotherapy of lower limb diabetic ulcers. **J Am Geriatr Soc**; 2000, 22(7):822,828
- 10-DIAS MBS, LEVIN, ASS, MANRIQUE E, MEDEIROS EAS, COSTA SF, MANGINI C, VELHOTE M, GURGELL, PAOLAA, TAKEDA C, BSZCZOWSKI I, PAULINA M, CAROLINA A, POLIDO C, MUNHOZ AL, STRABELLI T. **Manual de profilaxia e terapia antimicrobiana HC FMUSP**. Disponível na Internet 2001, <http://www.saudetotal.com/microbiologia>; 3,4.

Recebido em 30-07-2003

Revisado em 06-08-2003

Aceito em 20-08-2003

# RELATO DE CASO

## CONTRATURA MUSCULAR E MIOPATIA, OUTROS COMPONENTES DO SÍNDROME DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA?

\* GLEYSNE LOPES KUJEW BIAGINI

Descritores: hipertrigliceridemia, lipodistrofia, pancreatite, miopatia, resistência à insulina  
Key Words: hypertriglyceridemia, lipodystrophy, pancreatitis, miopathy, insulin resistance

### Resumo

Mulher de 37 anos atendida com quadro de dor abdominal e contratura muscular dolorosa difusa com triglicerídios acima de 10.000 mg/dl e diagnóstico de pancreatite aguda. Discute-se o atendimento emergencial e o seguimento. **Endocrinol.diabetes clín exp 2003: 155- 157**

### Abstract

A 37 year old woman came to the emergency unit complaining of severe abdominal pain and diffuse myalgia with muscle contracture and cramps. Triglycerides level were above 10.000 mg/dl and acute pancreatitis was diagnosed. Emergency treatment and follow up are discussed. **Endocrinol.diabetes clín exp 2003: 156 - 157**

### Introdução

O sobrepeso e a obesidade, ao contrário da obesidade mórbida, estão mais relacionados à Síndrome de Resistência Insulínica e suas morbidades. A hipertrigliceridemia, classificada como risco cardiovascular, acima de 500 mg/dl, não havendo, nas classificações atuais, diferenciação entre os valores mais altos que este. Considera-se que toda hipertrigliceridemia acima de 1000 mg/dl possa desenvolver a Síndrome da Hiperquilomicronemia. As manifestações desta desordem incluem a perda da memória recente, dor abdominal, pancreatite, dispnéia, xantoma eruptivo, *flushing* com álcool, cefaléia e *lipemia retinalis*.

### RELATO DO CASO

Paciente de 37 anos, do sexo feminino, com diagnóstico de diabetes tipo 2 e dislipidemia, internada há 3 dias por dor abdominal e rigidez muscular, evolui com piora do quadro inicial com diminuição do nível de consciência. Chamado o endocrinologista após ter sido verificado que o valor de seu triglicerídios era maior do que 10.000 mg/dl. Nossa primeira avaliação evidenciou uma mulher púrpura com obesidade centrípeta, hipertrofia bilateral de parótidas e musculatura hipertrofiada em membros inferiores. Posteriormente seu IMC foi calculado em 32. Apresentava-se desidratada, sonolenta e com diminuição da memória recente. Informou que não era usuária de álcool nem de tabaco. De história anterior relatou ser diabética há aproximadamente 5 anos, dislipidêmica desde há 10 anos, sempre com valores de triglicerídios acima de 3000 mg/dl. Teve 2 gestações, sem intercorrências, porém na terceira gestação, há 13 anos, evoluiu com crise de dor abdominal e pancreatite. Desde a adolescência tem tido episódios de dores musculares culminando, por vezes, com dor abdominal intensa, cefaléia, vômitos e rigidez de parede, tendo sido submetida a 3 laparotomias exploradoras com colecistectomia e apendicectomia. Relatava ainda vários

tratamentos para emagrecer, uso de hipoglicemiantes, hipolipemiantes, drogas anorexígenas, analgésicos, polivitamínicos, reposição de cálcio e magnésio. Quando dirigida, concordou que as dores musculares e a dor abdominal mais intensa, com as respectivas internações, ocorriam próximo da ovulação e no pré-menstrual, tendo como pródrômico a intensificação dos movimentos peristálticos que resultavam em episódios de diarreia aquosa, diferenciando de seu habitual estado de obstipação crônica. Neste internamento os pródrômicos se repetiram, coincidindo com o período pós ovulatório.

De história familiar era relevante que sua filha de 13 anos também é portadora de hipertrigliceridemia leve diagnosticada após a menarca. Desconhece problema semelhante em outros parentes. Ao exame físico apresentava-se normotensa, afebril, corada, com dor ao simples toque de toda a musculatura e abdômen em tábua. Seus exames complementares encontram-se na tabela 1.

Foi manejada na UTI com jejum, hidratação, bomba de infusão contínua de insulina, heparina SC, L- Carnitina, gluconato de cálcio, sulfato de magnésio, derivados de morfina e reposição de potássio após diurese efetiva. No quinto dia de internação já estava se movimentando livremente no leito, com diminuição importante das dores musculares concordando com a melhora dos valores de seus exames complementares.

Exames e valores normais	01/08/2003	06/08/2003	08/08/2003	11/08/2003
Hemograma	Normal	Normal	-	Normal
Glicemia ( 70 a 110 mg/dl)	430	206	199	201
Triglicerídios ( 50 a 150 mg/dl)	10.180	-	2.580	2.088
Colesterol ( 150 a 200 mg/dl)	900	-	760	624
HDL	*	-	-	-
K ( 3,8 a 5,0 mg/dl)	*	4,2	4,0	
Na ( 135 a 145 mg/dl)	*	138	135	
Ca ( 8,8 a 11,0 mg/dl)	*	8,7	9,3	7,0
Mg ( 1,9 a 2,5 mg/dl)	*	?	1,09	3,4
Lipase ( até 190 U/L)		125		
Amilase ( 60 a 160 U/L)		319,00	78,00	
Eletróforese de lipoproteínas	Lipoproteína Alfa ( 27 a 37%)			9,3% - 266
	Lp(a) (0%)			0% - 0,00
	Pré Beta ( 04 a 12%)			58,5% - 1.673
	Beta ( 54 a 66%)			26,9% - 769
Creatinina ( 0,5 a 1,5 mg/dl)	*	0,6		
VHS ( até 10 mm)		25		79
Gasometria pH ( 7,35 a 7,45)		7,377	7,35	
Bicarbonato ( 22 a 26 mEq/L)		16,8	20,8	
CK total ( 24 a 170 U/L)			52	
Ecografia abdominal	Sugestiva de esteatose hepática			

\* Exames não puderam ser realizados devido a hipertrigliceridemia

### Discussão

Triglicerídio excepcionalmente elevado associado ao diabetes, gordura de distribuição centrípeta lipoatrofia de

\* Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital São Lucas  
Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail: endocrino1999@hotmail.com

MMII, presença de esteatose hepática, miopatia e a pancreatite, nos fizeram pensar que, talvez a resistência insulínica deva, no futuro, não só ser classificada pelos seus componentes como também graduada na sua capacidade mitocondrial oxidativa, defeito final da Síndrome Metabólica<sup>18</sup>.

A descrição desta síndrome sem a preocupação de ligá-la à morte e morbidade cardiovascular foi feita em 1946<sup>13</sup>.

As palavras chave para a resolução deste caso eram múltiplas. Primeiramente estávamos avaliando uma paciente em bom estado geral, exceto pela sonolência, com dores e rigidez musculares (MMII e MMSS) lembrando um quadro de tétano e com semiologia abdominal semelhante a abdômen agudo. A pancreatite foi escolhida como ponto inicial de raciocínio.

Sabemos que a etiopatogenia da pancreatite é multifatorial<sup>1</sup>. As causas mais comuns são a obstrução biliar, o álcool, hipertrigliceridemia severa (rara), o que foi aventado no caso em questão.

Muitas mutações, principalmente nos exons 4, 5, e 6 do gene da Lipase lipoproteica (LPL) causam deficiência de produção ou de ação desta. A Apo-CII (8.9 kDa) é um cofator da LPL e, mutações no gene da Apo CII podem resultar em hipertrigliceridemia severa, algumas sem evidência de aterosclerose acelerada<sup>15,16</sup>. Os pacientes geralmente apresentam-se com dor abdominal recorrente, pancreatite, raramente xantomas eruptivos e hepatoesplenomegalia. Quadro semelhante ocorre na resistência insulínica, não necessariamente pela mutação no gene da enzima, mas pela falha de estímulo desta, via insulina.

As hiperlipoproteinemias do tipo I, IV e V, onde predominam quilomicrons e triglicerídios sem a preocupação de tipificar as mutações, estão associadas a pancreatite aguda<sup>7</sup>. Triglicerídios acima de 1000 mg/dl predispõem ao desenvolvimento de doença inflamatória pancreática. A hiperlipoproteinemia tipo V familiar consiste no aumento de quilomicrons e de VLDL cursando com hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, assim como, com níveis diminuídos de HDL sendo esta a alteração genética mais comum associada a pancreatite em adultos<sup>7</sup>.

Pacientes com hiperlipoproteinemia tipo V familiar podem evoluir com crises de pancreatite, cada vez mais severas, podendo levar a insuficiência pancreática<sup>17</sup>. Se, houver associação com estrogênio, tamoxifeno ou isotretinoína, entre outras drogas, haverá maior predisposição às crises de pancreatite aguda<sup>20,24</sup>. A pancreatite tem sido associada ao uso de estrogênio em pacientes com hiperlipoproteinemia tipo I, IV e V familiar<sup>24</sup>. É sugerido que o estrogênio, na reposição hormonal, ou mesmo, nas grandes oscilações endógenas estrogênicas da perimenopausa, afetem as enzimas que fazem o clareamento dos triglicerídios, o metabolismo dos carboidratos, e que estejam envolvidas na produção dos triglicerídios<sup>25</sup>.

As dietas pobres em gorduras saturadas, e a prática de atividade física regular são comprovadamente de valor no tratamento da hipertrigliceridemia. Porém, o que fazer com um valor tão elevado de triglicerídios associado a um quadro tão intenso de contratura muscular?

A literatura oferece várias opções, catalogadas nos diferentes diagnósticos possíveis para esta paciente: insulino resistência, diabetes mellitus, hiperlipoproteinemia tipo V familiar, lipodistrofia, provável acidose láctica, esteatose hepática, climatério e pancreatite aguda.

A heparina foi usada somente como profilaxia de tromboembolismo, porém é vista na literatura como auxiliadora da ação da lipase lipoproteica<sup>5</sup>, induzindo sua expressão hepática, favorecendo o clearance de remanescentes e reduzindo a adesividade plaquetária<sup>25</sup>, sendo indicada também para a redução de triglicerídios elevados em gestantes com pancreatite aguda, concomitantemente ao uso de insulina em bomba de infusão<sup>8</sup>. Entretanto, esta terapia continua em investigação

visto que é causadora de complicações como hemorragia pancreática<sup>14</sup>. O uso de heparina na continuidade do tratamento domiciliar seria também um empecilho. Como alternativa, Heaney e colaboradores<sup>26</sup> recentemente apresentaram evidências na prevenção da pancreatite recorrente na deficiência de LPL familiar, usando terapia antioxidante. Estes autores usaram altas doses de alfa-tocoferol, beta caroteno, vitamina C, selênio orgânico e metionina, porém, este ainda é um campo de pesquisa sem explicações definitivas<sup>26</sup>.

A plasmaferese tem sido descrita como eficaz na remoção de quilomicrons, mas esta intervenção não é comum em nosso meio por dificuldades técnicas<sup>6</sup>.

O tratamento medicamentoso, indicado para a fase de prevenção da pancreatite, seria o mesmo que para a resistência insulínica com hipertrigliceridemia; derivados de ácido nicotínico, fibratos como o genfibrozil, tiazolodinedionas, metformina, acarbose e mesmo estatinas<sup>14</sup> principalmente a atorvastatina.

Na piora das crises de pancreatite, tanto em gravidade como em frequência, no climatério ou tendo nítida associação com o período pré-menstrual, uma amenorréia medicamentosa poderia ser uma boa indicação.

A miopatia revelou-se um desafio no tratamento. Primeiramente porque ela não é lembrada com frequência no primeiro atendimento, pois os músculos são considerados menos nobres frente a um quadro neurológico cardiovascular e abdominal agudo. Em segundo lugar porque o tratamento é muito abrangente e pouco específico. Geralmente esperamos que a normalização do metabolismo via administração de insulina e diminuição de lipídios corrija este processo miopático<sup>11,18</sup>.

As miopatias metabólicas primárias, como as do armazenamento de glicogênio e de lipídios, são geralmente condições raras e são mais suspeitadas clinicamente do que confirmadas.

Vários testes são relatados para esta confirmação<sup>10</sup>. Clinicamente, indivíduos com triglicerídios elevados têm infiltração gordurosa de músculo. Histologicamente o número e o tamanho dos depósitos intramusculares de triglicerídios relacionam-se aos níveis de ácidos graxos livres<sup>9</sup>. A deficiência de carnitina piora o depósito excessivo de lipídios no músculo, devendo ser repostas para facilitar a entrada destes ácidos graxos na mitocôndria<sup>10</sup>.

A fisiopatologia da miopatia na resistência insulínica ainda não é bem compreendida. Sabe-se que em pacientes com resistência insulínica existe uma diminuição da fosforilação oxidativa levando a uma dificuldade muscular de extração de oxigênio da circulação sanguínea diminuindo a formação de ATP<sup>11</sup>. O "segundo fôlego" da célula seria o ácido graxo, que embora elevado no sangue e na fibra muscular, não tem passagem para a intimidade da mitocôndria levando a um grau de glicogenólise anaeróbia e acidose<sup>9</sup>.

Os defeitos de beta oxidação dos lipídios também fazem parte da fisiopatologia da miopatia e da lipotrofia de MMII, vistos nesta paciente. Estudos com biópsia de músculos das áreas lipotróficas mostram as mesmas alterações vistas nos músculos das áreas com hipertrofia de gordura, porém dados sugerem que os níveis de TNF alfa no tecido adiposo são maiores nas áreas de atrofia<sup>12</sup>.

Sabe-se, principalmente após as muitas pesquisas sobre a lipodistrofia em indivíduos HIV positivo, em tratamento com drogas antiretrovirais, que os promotores do crescimento tissular e de armazenamento de gordura pertencem à via alternativa de ativação do complemento. A presença do TNF alfa previne a conversão do complemento C3 para sua forma ativa que é a proteína estimuladora da acilação (ASP). A perda da ASP significa uma diminuição na capacidade do adipócito em armazenar gordura<sup>12,19</sup>.

Sendo o adipócito, na resistência insulínica, um desencadeador do processo de ativação do complemento pode-se extrapolar que o uso de antiinflamatórios poderia ter seu papel no tratamento do processo agudo desta paciente.

O que todos sabemos é que a perda de peso é imprescindível devendo ser programada, de maneira lenta, para evitar a esteatohepatite, complicação temida em pacientes portadores de esteatose e resistência insulínica<sup>2,3,4</sup>, principalmente quando os níveis de albuminas plasmáticas estão diminuídos<sup>21,22,23</sup>. Jejum associado à infusão de insulina por bomba, mantendo soro glicosado a 5% contínuo, por ocasião de seu internamento, foi a opção encontrada.

Discute-se, atualmente, o encaminhamento para a cirurgia bariátrica, medida ideal para o tratamento de resistência insulínica em indivíduos refratários a perda de peso por métodos conservadores, tomando-se os devidos cuidados com a função hepática e a albumina plasmática<sup>22,23</sup> assim como a diminuição da hipertrigliceridemia na vigência da cirurgia devido à relação entre hipertrigliceridemia e evento coronariano agudo pós-operatório devido à ativação do fator VII pelos triglicerídios<sup>12, 24</sup>.

### Referências

- 1- KARNE S, GORELICK FS. Ethiopathogenesis of acute pancreatitis. **Surg Clin North Am**; 1999, 79:699-710.
- 2- LUDWIG J, VIGGIANO TR, MCGILL DB, OH BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. **Mayo Clin Proc**; 1980, 55:434-438.
- 3- BACON BR, FARAHVASH MJ, JANNEY CG, NEUSCHWANDER TETRI BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. **Gastroenterology**; 1994, 107:1103-1109.
- 4- BUGIANESI E, LEONE N, VANNI E, ET AL. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology**; 2002, 123:134-140.
- 5- HENZEN C, ROCK M, SCHNIEPER C, HEER K. Heparin and insulin in the treatment of acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. **Schweiz Med Wochenschr**; 1999, 129:1242-8.
- 6- BOLAN C, ORALE E, GORDEN P, TAYLOR SIMEON, LEITMAN S. Intensive, Long-Term Plasma Exchange Therapy for Severe Hypertriglyceridemia in Acquired Generalized Lipoatrophy. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**; 2002, 87
- 7- FREDRICKSON DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. **Ann Intern Med**; 1971, 75:471,472.
- 8- NEGUS D, PINTO D, SLACK W. Effects of small doses of heparin on platelet adhesiveness and lipoprotein lipase activity. **Lancet**; 1971, 1:1202
- 9- DI DONATO S: Disorders of lipid metabolism affecting skeletal muscles. In Engel AG, Franzini-Armstrong C, (eds): **Myology: Basic and Clinical**; New York, McGraw-Hill, 1994, pp 1587-1609
- 10- POURMAND R. Metabolic Miopathies A Diagnostic Evaluation **Neurologic Clinics**; 2000, Volume 18 1 February
- 11- LEWIS SF, VORA S, HALLER RG: Abnormal oxidative metabolism and O<sub>2</sub> transport in muscle phosphofructokinase deficiency. **J Appl Physiol**; 1991, 70:391-398
- 12- WARE LJ, MORELESE J, BURDGE G, ET AL. Differences in postprandial lipid metabolism in patients with PI-associated and NRTI-associated lipodystrophy. In: **Program and abstracts of 2nd International Workshop on Adverse Drug Interactions and Lipodystrophy**; 2000, September 13-15
- 13- LAWRENCE RD, ABERD MD. Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipaemia, and other metabolic disturbances. A case throwing light on the action of insulin. **Lancet**; 1946, 1: 724-731
- 14- ARIOGLU E, DUNCAN-MORIN J, SEBRING N, ROTHER KI, GOTTLIEB N, LIEBERMAN J, HERION D, KLEINER DE, REYNOLDS J, PREMKUMAR A, SUMNER AE, HOOFNAGLE J, REITMAN ML, TAYLOR SI. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. **Ann Intern Med**; 2000, 133:263-274
- 15- EBARA T. No evidence of accelerated atherosclerosis in a 66-yr-old chylomicronemia patient homozygous for the nonsense mutation (Tyr61—>stop) in the lipoprotein lipase gene- **Atherosclerosis**; 2001, 159( 2): 375-9
- 16- HOFFMANN M and cols. Type I Hyperlipoproteinemia Due to a Novel Loss of Function Mutation of Lipoprotein Lipase, Cys239 Trp, Associated with Recurrent Severe Pancreatitis **Journal of Clin End Metab**; 2000, 85
- 17- BRUNZELL JD. Familial lipoprotein lipase deficiency and other causes of the chylomicronemia syndrome. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. **Metabolic and molecular basis of inherited disease**; 1995, 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1913-1932.
- 18- SHULMAN GI, ROTHMAN DL, JUE T, STEIN P, DEFONZO RA, SHULMAN RG. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy. **N Engl J Med**; 1990, 322: 223-8.
- 19- IONESCU G, HE Q, ENGELSON ES, ET AL. Acylation stimulating protein (ASP) and tumor necrosis factor (TNF) production in subcutaneous adipose tissue of HIV-infected patients with and without lipodystrophy. In: **Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference**; 2002, 7-12, Barcelona, Spain
- 20- FLYNN WJ, FREEMAN PG, WICKBOLDT LG. Pancreatitis associated with isotretinoin-induced hypertriglyceridemia. **Ann Intern Med**; 1987; 107:63
- 21- PAYNE JH, DEWIND LT, COMMONS RR. Metabolic observations in patients with jejunoileal shunts. **Am J Surg**; 1963, 106:273-289
- 22- LUYCKX FH, DESAIVE C, THIRY A, ET AL. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. **Int J Obes Relat Metab Disord**; 1998, 22: 222-226.
- 23- BRUNT EM, JANNEY CG, DI BISCEGLIE AM, NEUSCHWANDER-TETRI BA, BACON BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. **Am J Gastroenterol**; 1999, 94:2467-2474
- 24- WEINTRAUB ME, EISENBERG S, BRESLOW JL. 1987 Different patterns of postprandial lipoprotein metabolism in normal, type IIa, type III, and type IV hyperlipoproteinemic individuals. **J Clin Invest**; 1987, 79:1110-1119
- 25- WATTS GF, CAMERON J, HENDERSON A, RICHMOND W. Lipoprotein lipase deficiency due to long-term heparinization presenting as severe hypertriglyceridemia in pregnancy. **Postgrad Med J**; 1991, 67:1062-4.
- 26- HEANEY AP, SHARER N, RAMEH B, BRAGANZA JM, DURINGTON PN. Prevention of recurrent pancreatitis in familial lipoprotein lipase deficiency with high-dose antioxidant therapy. **J Clin Endocrinol Metab**; 1999, 84:1203-1205.

Recebido em 04-08-2003

Revisado em 18-08-2003

Aceito em 29-08-2003

## NORMAS DE PUBLICAÇÃO

**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 devem ser encaminhados em disquetes e em duas vias impressas. 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. Em trabalhos prospectivos, envolvendo seres humanos, é considerada fundamental a aprovação prévia por um Comitê de Ética, devendo o trabalho seguir as recomendações da Declaração de Helsinki. Os pacientes devem ter concordado com sua participação no estudo.

**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 inserida. 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 da World List of Scientific Periodicals (Buterwoths, Londres, 4ª edição, 1963-65), seguindo-se o número do volume, páginas inicial e final e ano. Quando se tratar de livro, deverão ser indicados o autor, título do livro (em itálico ou negrito), tradutor, firma editora, cidade em que foi publicado, volume, número da edição, ano de impressão, páginas inicial e final. Em se tratando de capítulo de livro, devem constar: nome do autor do capítulo, título do capítulo, seguido da palavra latina *In*, nome do autor da obra, título do livro e demais indicações referidas acima.

Exemplo de citação de trabalho publicado livro:  
SKARE, T.L. *Reumatologia: Princípios e Práticas* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999; 260-262  
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 salvar 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. Deverá ser sempre indicada a fonte obtida de recursos.

**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*.