

Nosso propósito, neste editorial, é mostrar os 133 anos de luta contra uma doença que se torna epidêmica no século XXI. Antes, propomos um relato cronológico desde o início da civilização, com história de pacientes apresentando uma estranha doença, que se caracterizava por grande volume de urina, sede intensa, fraqueza, perda de peso, sendo que a morte, inexorável, variava de dias a meses.

Que tipo de doença é esta? Que órgão realmente está doente?

1500 a.C – Egito

Relato de caso de um ancião portador de uma doença, que causava sede intensa, com enorme quantidade de urina, e que, em pouco tempo, levou-o a morte.

Começando a descobrir – O órgão – A doença

1000 a.C

Arateus de Cappadocia relatou esta mesma doença em crianças, sendo que remédios, como cataplasma, colocados no abdome, de nada adiantavam, pois elas morriam em um breve período de tempo.

Nesta época, a maioria dos médicos prescrevia exercício físico em forma de fricção local a fim de diminuir a quantidade de urina. O tipo de exercício indicado era cavalgar.

300 a.C

A denominação da palavra pâncreas, formada de elementos gregos *pan*(total) + *kreas* (carne) = *Totalmente de carne*, foi atribuída a Herophilus (300 a.C). Médico de Alexandria, considerado o pai da anatomia, dedicava-se a disseções públicas de corpos humanos e de animais.

A descoberta do pâncreas e da delicadeza do tecido que o constituía, foi uma das grandes contribuições deste sábio grego à medicina. Discuti-se, no entanto, se o termo *pâncreas* já era empregado por Aristóteles anteriormente a Herophilus, nos anos 384 a 322 a.C.

250 a.C

Apolonio e Memphis usaram, pela primeira vez, o nome *diabetes*, cuja tradução literal é “sifão”, para designar uma doença que drenava a água do corpo do paciente, muito além daquela que ele consumia.

Ano I d.C

Diabetes adquire a terminologia *mellitus*, que em latim significa mel, passando a patologia a ser chamada de “urina doce”.

Ruphus de Ephesus, no início da era cristã, adotou a denominação *pankreas* em seu primeiro tratado de anatomia intitulado “*Sobre os nomes das várias partes do corpo*”.

Pouco se sabe sobre a vida deste sábio que, no entanto, trouxe grande contribuição à medicina árabe e romana.

Ano II d.C

Galeno deu um sobrenome ao pâncreas: *Pankreas Kallikreas* que, em grego significa (kalus = belo, kreas = carne) = *Bela carne*. Acreditava-se, na época, que o pâncreas produzia uma substância a quem deram o nome de *kalicreina*.

Século XVII

1627

Gaspar Aselli descreveu o pâncreas do cão como um aglomerado de órgãos mesentéricos.

1642

Wirsung descreveu o ducto excretor do pâncreas, que tem seu nome até hoje, fazendo uma gravura em cobre do sistema excretor do pâncreas. Wirsung foi assassinado neste mesmo ano, talvez em virtude da disputa entre estudiosos, pela prioridade da grande descoberta.

1869

Paul Langherans descobre a ilhota do pâncreas.

Ele descreveu a descoberta como grupo de células epitelióides distribuídas no tecido interacinar da glândula. Sua função ainda era desconhecida.

Nesta época, o tratamento para a doença chamada Diabetes Mellitus era um “regime torturante de fome”, que contribuía ainda mais para apressar a morte do paciente.

Apesar disso, o tratamento dietético prescrito pelo médico americano Frederich Allen surtia um bom efeito para portadores de diabetes tipo 2, iniciando-se aí a primeira tentativa de tratamento da doença.

1890

Mering e Minkowski, ao extirparem o pâncreas de um cão, tornando-o diabético, conseguiram dar ao órgão a função de produzir alguma substância, cuja falta acarretava o diabetes.

Estabeleceu-se então, pela primeira vez a relação entre doença e órgão.

1893

Laguasse deu o nome às ilhotas descobertas por Langherans.

1900

Iniciando a procura de um extrato, Ludwig Zuelzer, jovem interno alemão, injetou um extrato de pâncreas em um paciente que estava morrendo por cetoacidose, fazendo com que ele melhorasse por algumas horas, vindo a falecer logo em seguida.

1911

Este ano marcou a primeira investida de um laboratório farmacêutico na tentativa de desenvolver tratamento para o diabetes.

Zuelzer tirou a patente para trabalhar no laboratório na pesquisa denominada *Pâncreas Preparation Suitable for the Treatment of Diabetes*, cujos primeiros resultados foram decepcionantes.

Quando estourou a 1ª Guerra Mundial, as pesquisas pararam e o laboratório foi usado pelo exercito alemão.

1913

Schaefer admitiu que as ilhotas de Langherans seriam as responsáveis pela produção de uma substancia que atuaria no metabolismo dos açúcares e propôs, mesmo antes de sua descoberta, um nome: insulina (latim insulina = *ilha*)

1921

Um jovem médico chamado Frederick Banting e um estudante de medicina, Best, usando o laboratório de Macleod, um pesquisador em metabolismo de carbono, isolaram e insulina na Universidade de Toronto.

Banting 1891-1931



Frederick Grant Banting, descobridor da insulina, nasceu em 14 novembro de 1891, em Alliston, uma zona rural de Ontário, Canadá, onde desenvolveu um profundo respeito pela natureza e pela vida animal. Vivia numa pacata fazenda onde cuidava dos animais e, quando algum deles ficava doente ou morria, era inquirido pelo pai, sobre como e porque morrera.

Concluiu seus estudos médicos na Universidade de Toronto - Canadá.

Foi convidado pela universidade a trabalhar em um pequeno laboratório, pertencente a McLeod, um professor estudioso em metabolismo dos hidratos de carbono que, inicialmente, teve relutância em aceitá-lo. Ao iniciar os seus estudos para isolar o hormônio produzido pelo pâncreas, convidou como assistente, Charles Best. Juntos, partiram para a luta a fim de descobrir a substância secretada pelo pâncreas, que traria esperança de vida a milhares de diabéticos – a insulina.

O primeiro "TRIAL"

Em 1922, Leonard Thompson, um garoto de 11 anos, estava à beira da morte por cetoacidose diabética. Banting auxiliado por Best injetou, na região glútea, 15 ml divididos em 2 doses de 7.5ml de um fluido extraído de extrato de pâncreas de boi. O resultado inicial foi desapontador; apesar do garoto melhorar da cetoacidose, no local onde eram feitas as injeções surgiram abscessos que deixaram a criança ainda pior. Apesar disso, James Collip, um bioquímico, encorajou Banting a usar uma iletina (nome dado por eles à insulina) mais refinada. Com isso, o garoto melhorou, ganhou peso e a esperança finalmente surgiu.

Juntos, Banting e Best desenvolveram um processo de refinar e processar o extrato até chegar, com Collip, a uma insulina purificada de pâncreas bovino. Após 6 semanas, a glicemia de Leonard que, inicialmente era cerca de 520mg/dl caiu para 120mg/dl. Ele viveu mais 13 anos, vindo a morrer de pneumonia aos 27 anos.

O segundo "TRIAL"

A jovem Elizabeth E. Hughes (filha do governador de Nova York, Charles Evans Hughes e, mais tarde, Secretário de Estado e Chefe da Suprema Corte dos Estados Unidos), diabética desde 1918, estava morrendo, apesar da dieta prescrita pelo Dr. Allen, com 834 cal/dia. Estava caquética, quando Banting, em 1922, concordou em vê-la. O pesadelo vivido pela jovem paciente terminou neste dia... Banting iniciou 1ml de insulina vezes ao dia e aumentou vagarosamente seu aporte calórico (100 cal/dia), até adaptá-lo às doses de insulina. Elizabeth ganhou peso e morreu aos 60 anos de "ataque cardíaco", após ter usado 43.000 injeções de insulina.

Banting tornou-se um verdadeiro herói.

A política de uma grande descoberta

Collip escondeu de Banting e Best, o processo de purificação da insulina. Partiram então para uma verdadeira luta, inclusive física, na obtenção dos louros da grande descoberta.

Na época, foi publicado um desenho criticando a rixa entre eles. O desenho, infelizmente extraviado, trazia Banting sentado em cima de Collip, com o seguinte título: "A descoberta da insulina". Apesar das disputas, os quatro cientistas continuaram seu trabalho, juntos, no mesmo laboratório.

Em 1925, Banting dividiu com Macleod o prêmio Nobel pela sua grande descoberta: **A insulina como o hormônio produzido pelo pâncreas e capaz de agir na doença chamada diabetes.**

Achando que era Best quem merecia ser indicado para receber com ele o Nobel, dividiu-o com o colega. Continuou durante muito tempo como pesquisador da National Wartime Medical Research. Morreu em um acidente aéreo, de causas pouco explicadas, em Newfoundland, em 21 de março 1931.

Charles H. Best

Foi o responsável por todos os ensaios químicos do experimento de Banting; Banting era a cirurgião, ele, o bioquímico. Apesar de nunca falar sobre isso, ficou muito triste em não ser o ganhador do Nobel com Banting. Nasceu nos Estados Unidos, mas tornou-se cidadão canadense. Teve várias ofertas para deixar a Universidade de Toronto, entretanto, considerando-se canadense, nunca aceitou.

Em 1953, sofreu um “ataque do coração”, porém corajoso e cheio de vida, seguiu em frente, ultrapassando uma crise severa de depressão, em 64. Viveu o bastante para estar presente na comemoração dos cinquenta anos de descoberta da insulina. Morreu por ruptura de aneurisma da aorta, em 1978.

J.J.R. Macleod

Escocês, trabalhou como professor no departamento de fisiologia da Universidade de Toronto. Pesquisava o papel do metabolismo dos hidratos de carbono, “o processo de sua degradação e aproveitamento pelo corpo como fonte de energia”. De início, foi relutante em ceder um espaço em seu laboratório a Banting; no entanto, a persistência do jovem chegou a convencê-lo. Talvez desgostoso com a discussão de como obteve o Nobel no lugar de Best, deixou a Universidade de Toronto logo após a descoberta da insulina, retornando a Escócia, sua terra natal. Antes, num gesto amistoso, dividiu, como Banting fez, seu Nobel com Collip. Morreu em 1935.

James B. Collip

Um dos grandes pesquisadores da medicina canadense. Estudioso em bioquímica, trabalhou com Banting e Best na purificação da insulina bovina. Apesar das desavenças com Banting, a partir de 1941, construiu umas das mais brilhantes carreiras de pesquisador na Universidade de Ontário.

A estas brilhantes e incansáveis mentes: Langherans, Mering e Minekowski, Zuelzer, Banting e Best, McLeod e Collip, nossos aplausos!

Apesar de todas as contradições do mundo, enquanto houver homens (como esses) que dediquem sua inteligência e seus esforços pensando no bem da humanidade, por certo, ainda haverá esperanças para um mundo melhor, mais humano, mais digno...

Disciplina de Endocrinologia da Faculdade Evangélica do Paraná - Curso de Medicina - Serviço de Endocrinologia & Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Leituras Recomendadas

- 1- JOFRE, M. REZENDE. **Linguagem Médica**. 2ª ed, Editora Cegraf, Universidade Federal de Goiás.
- 2- SKINNER, H. A. **The Origin of Medical Terms**. 2 ed, Baltimore, Williams e Wilkins, p.309, 1961.
- 3- MAJOR, R. H. A. **History of Medicine**. Oxford Blackwell Scientific Publications, vol.1 p. 182-3, 1954.
- 4- KELLY, E.C. **Encyclopedic of Medical Sources**. 4ed, Baltimore, Willians e Wilkins, p16-361,1948.
- 5- LOUW, J.I. **O grego aplicado à linguagem científica**. Porto, Ed. Educação Nacional, pg212, 1940.
- 6- ROBERT DINSMOEN. **Publish in CFK Magazine Fall**. JDRF's kids on line , 1996.
- 7- MAC CRACKEN, J; DONN, H. **From Ants to Analogues**. Puzzles and promize in diabetes management. Post graduate Medicine, 1(4), 1997.
- 8- BLISS, M. **The Discovery of Insulin Chicago**. University of Chicago, Press, 1982.

Os responsáveis pelo “milagre”: Frederick G. Banting, Charles H. Best, James B. Collip, J. J. R. Macleod.

Editor Chefe:
Miraluci P. R. Gama

Editores:

Stênio L. Camacho
Luiz C. Bruel de Oliveira
Edna J. L. Barbosa
Gleyne L. K. Biagini
João Carlos Repka
Luís Carlos Woelner
Thelma L. Skare
Maria Augusta Zella
Salmo Raskin
Cinthia R. Cardoso
Cristina A. Sugiura
Luciane Saito
Patrícia P. Alves

Editores Convidados:

Hans Graf (UFPR)
Henrique de L. Suplicy (UFPR)
Amanda Musachio (RJ)
João C. Simões (FEPAR)
Tatiana Zacharow (FEPAR)
Paulo Mathias (UEM)
Ailema L. Frank (FEPAR)
Anelise R. Budel (FEPAR)
Carlos R. Caron (FEPAR)
Denis J. Nascimento (UFPR)
Fabiana Mansani (UFGP)
Luís A. B. Borba (FEPAR)
Marcos Pereira (FEPAR)
Paulo Rossi (FEPAR)
Mitchell B. Lewis (HNSG)
João P. dos Reis Velloso F^o.(RJ)
Marisa H. Cesar Coral (UFSC)
Claudio Albino (UEM)
Wilson Eik Filho (UEM)
Andréa M. Fabrício (HUEC)
Ana Lúcia Fedalto (UTP)
André Picolomini (UTP)
Ricardo R. Gama (FEPAR)
Cristina F. Magro
Eliane Cardon da Costa
Agajan Bedrossian
Fábio F. Gomes
Luciana R. Zeve

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: Prof^a. Iara Maria de Mattos Zeve
Diagramação: Cinthia R. Cardoso
Sergio A. Lima
Juarez Borato

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



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

Editorial	3
Expediente	5
Artigo de Revisão Mecanismos de Ação dos Glicocorticóides.....	7
Biologia Molecular Oncogenes e Genes Supressores de Tumores.....	11
Artigo Original Efeitos da Cirurgia Bariátrica em Obesos Mórbidos: Redução da Insulino Resistência e Melhora do Perfil Lipêmico.....	13
Endocrinologia Experimental Regulação da Insulinemia em Ratos Obesos..... Desnutrição Protéica Perinatal Provoca Alterações na Secreção de Insulina.....	22 26
Tópicos em Clínica Médica Tendinites em Pacientes com Diabetes Mellitus.....	30
Relato de Caso Sarcoidose - Insuficiência Renal Aguda e Lesão do Sexto Par Craniano.....	32
Tópicos em Geriatria Neuroendocrinologia do Envelhecimento - Parte 1.....	35
Educação em Diabetes Possibilidades de Intervenção Psicológica e Resultados Obtidos Junto a Pacientes Diabéticos Inseridos no PROJETO DOCE - Maringá..... I Feira de Educação e Conhecimetro em Diabetes: Análise de seus Resultados.....	42 45
Capa: Charles Best, Frederick Banting e Marjorie (o provável nome da cadela), em Toronto, em 1922. Ilhota Pancreática	

ARTIGO DE REVISÃO

MECANISMOS DE AÇÃO DOS GLICOCORTICÓIDES

THELMA LAROCCA SKARE¹

Palavras Chave: Glicocorticóides, receptores, imunossuppressores

Key Words: Glucocorticoids, receptors, immunosuppressors

Resumo

Por causa de suas propriedades antiinflamatórias e imunossupressoras, os glicocorticóides são drogas utilizadas para tratamento de uma grande variedade de patologias; entretanto a racionalidade para seu uso, só vem sendo esclarecida recentemente. Este artigo revisa alguns dos atuais conceitos sobre as ações genômicas e não-genômicas deste hormônio.

Abstract

Since their discovery, glucocorticoids have been used for treatment of a great variety of diseases because of their antiinflammatory and immunosuppressive properties. The rationale for their use has only recently been clarified. This article reviews some of the moderns concepts about mechanisms of action (genomically and nongenomically initiated).

Introdução

Os glicocorticóides (Gc) foram descobertos por P. Hench em 1940 e, desde então, são considerados antiinflamatórios potentes, sendo amplamente utilizados para o tratamento das mais diversas patologias. Em reumatologia, estes medicamentos foram inicialmente considerados uma verdadeira “panacéia”; todavia o posterior reconhecimento de seus efeitos colaterais arrefeceu muito desse entusiasmo inicial e, a atitude dos médicos em relação ao uso desta droga tem oscilado entre uma aceitação entusiástica a uma rejeição incondicional.

Não resta dúvida que tais drogas têm um valor muito grande e que podem ser consideradas como uma verdadeira “tábua de salvação” para muitos portadores de vasculites, os quais têm uma sobrevida aumentada pelo seu uso. No entanto, esses pacientes sofrem com efeitos secundários, como osteoporose, miopatias, aspecto cushingóide, alterações de metabolismo dos lipídios e da glicose, risco de indução de catarata e problemas de crescimento, dentre outros.

A procura pela otimização do uso destes medicamentos tem levado os pesquisadores a desvendar os seus mecanismos de ação, mecanismos estes que só agora, com a aplicação de modernas técnicas de biologia molecular, vêm se tornando adequadamente compreendidos.

Nesta pequena revisão, dar-se-á atenção a alguns dos novos conceitos sobre os mecanismos de ação dos glicocorticóides.

MECANISMOS DE AÇÃO

Buttgereit e cols,1998, dividiram didaticamente os mecanismos de ação dos glicocorticóides em 3 grupos principais:

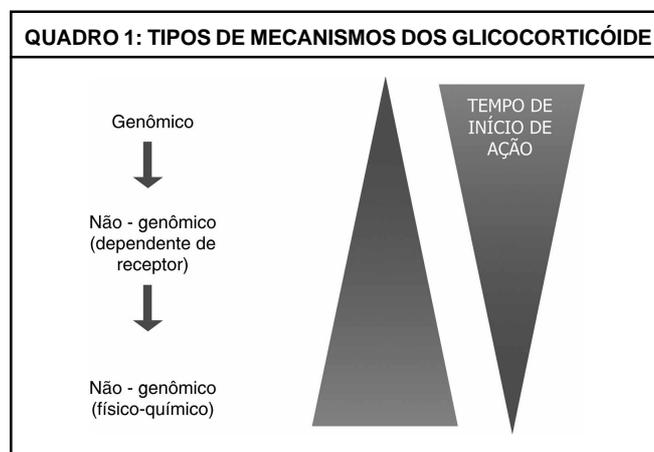
- 1 - ações dependentes de modificações do genoma;
- 2 - ações não dependentes de modificações no genoma e que são mediadas por receptores;
- 3 - ações não dependentes de modificações no genoma e que são mediadas de maneira físico-química.

A dose usada influi no mecanismo utilizado. Sendo assim, em doses baixas como 7,5 mg a 15 mg de prednisona/dia,

só se verificam os efeitos resultantes das ações dependentes de modificação do genoma. Se a dose utilizada passa a ser mais alta, observam-se, além deste primeiro mecanismo, também o segundo e o terceiro¹.

A rapidez de resposta é outra variável dependente do mecanismo contemplado. Os efeitos genômicos são mais lentos e levam, pelo menos 30 minutos, para se fazerem notar, uma vez que requerem passagem através de uma série de etapas metabólicas, as quais consomem tempo.

Já os efeitos não-genômicos são mais rápidos, sendo o dependente da ação físico-química ainda mais rápido do que o dependente de ligação a receptores¹. (Veja quadro 1)



O esclarecimento destas novas formas de ação dos glicocorticóides leva a uma reinterpretação das modalidades de uso deste medicamento. Assim, ao se administrar uma dose mais alta de Gc, não se pode supor que exista apenas um aumento quantitativo do seu efeito terapêutico, e sim, uma contribuição qualitativa adicional.

1. Ação dependente da modificação do genoma

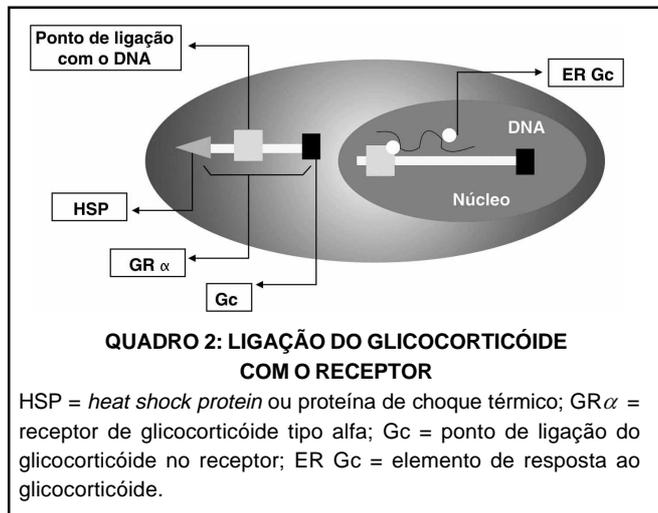
Este é o mecanismo mais conhecido.

Os glicocorticóides, graças a sua solubilidade em lipídios, passam facilmente a membrana da célula, indo se ligar a receptores intracitoplasmáticos, os quais existem sob duas formas: alfa e beta. A forma alfa é funcionalmente ativa; já a forma beta é incapaz de se ligar ao hormônio e, por isso atua como um antagonista da forma alfa¹. O receptor alfa, na sua forma inativa, está ligado a uma proteína de choque térmico, que impede que o receptor atue¹.

Curiosamente, o gene para o receptor de glicocorticóide situa-se no cromossomo 5, próximo a vários outros genes de elementos ligados ao processo inflamatório, como várias interleucinas².

Quando o receptor se liga ao glicocorticóide, desfaz-se sua ligação com a proteína de choque térmico e o conjunto migra para o núcleo celular, onde irá se ligar ao DNA, iniciando a transcrição de genes e síntese de várias proteínas. No DNA, existem pontos específicos para a ligação com o glicocorticóide, que são chamados de elementos de resposta ao glicocorticóide^{1,3}. Situe-se na figura do quadro 2.

1 - Professora Assistente da Disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica do Paraná - FEPAR
e-mail: tskare@onda.com.br



Entretanto, a inibição da síntese de proteínas efetoras nem sempre é feito por um mecanismo de ação direto sobre o DNA. Pode acontecer em nível de pré-transcrição e de pós-transcrição¹.

Para se entender o mecanismo da ação dos glicocorticoides sobre a pré-transcrição é bom saber que muitos mediadores inflamatórios agem sobre a proteína G e outros receptores, promovendo ativação de várias quinases, as quais, por sua vez, ativam o fator de transcrição AP-1 (AP=activating protein)⁴. Este fator AP-1 desloca-se para o núcleo e irá induzir a transcrição genética de várias outras proteínas pró-inflamatórias.

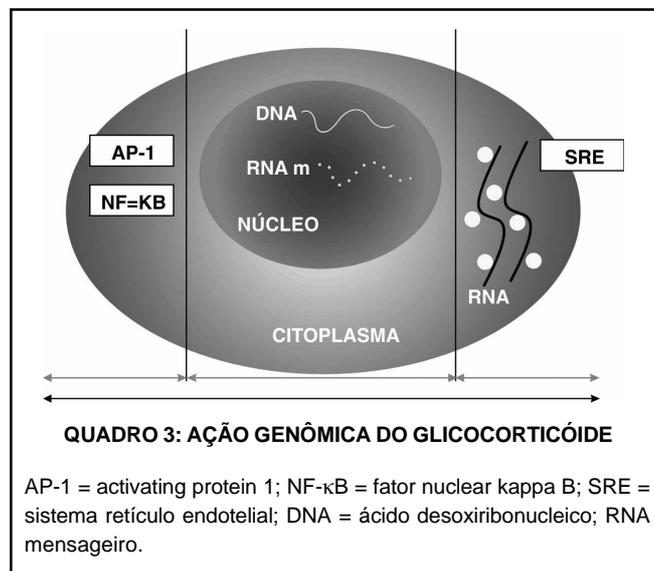
Os receptores de glicocorticoides, quando ativados, podem se ligar a AP-1 e assim impedir a sua ação por inibição competitiva¹. Um bloqueio na AP-1 explica, por exemplo, a diminuição de receptores para substância P promovido pelos Gc⁵.

Uma outra situação de inibição pré-transcrição é a ação do glicocorticoide sobre outro fator de transcrição chamado NF- κ B^{4,6,7}. É este fator que medeia a ação de várias citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)¹. O NF- κ B está presente em linfócitos e, no seu estado latente, está inativado por uma ligação com a sua proteína inibidora chamada I κ B α . Para que ele funcione deve ser ativado, o que o leva a desligar-se de sua proteína inibidora. Isto acontece, por exemplo, quando uma citocina pró-inflamatória se liga ao receptor celular. A forma livre vai ao núcleo, onde estimula a transcrição genética de várias outras proteínas pró-inflamatórias⁴. Os glicocorticoides impedem a ação do NF- κ B, porque aumentam a produção da proteína inibidora I κ B α ⁴.

Como já foi citado, além da influência dos glicocorticoides em nível de pré-transcrição genética, existe ação deste hormônio em nível de pós-transcrição, sobre a estabilidade do RNA mensageiro (RNAm) formado. Um exemplo desse tipo de mecanismo é a desestabilização do RNA mensageiro para síntese da ciclooxigenase-2 (COX-2), o que implica numa diminuição de sua ação¹. Os glicocorticoides podem, também, afetar o transporte e a secreção das proteínas recém-formadas¹ (quadro 3).

A ação do glicocorticoide sobre a transcrição genética nem sempre é positiva, podendo ser também negativa. Genes que têm um produto de síntese aumentado são, por exemplo, os da interleucina 10 (IL-10)⁷, os da família das anexinas, das endonucleases, das endopeptidases neutras, da enzima de conversão de angiotensina¹ e os dos β 2 adrenoreceptores⁵. A lipocortina I, uma das proteínas da família das anexinas e por isso também conhecida como anexina I, é produzida principalmente por tecido epitelial de pulmão, próstata e epiderme⁹. É importante para a ação

antiinflamatória dos glicocorticoides, porque inibe a fosfolipase A2, que é uma enzima chave para o início do metabolismo do ácido aracdônico, o qual leva, por sua vez, à formação de prostaglandinas, tromboxane e leucotrienos¹. Além disso, a lipocortina I suprime a formação de radicais superóxido pelos monócitos, a quimiotaxia e proliferação da célula T em resposta à proteína básica da mielina^{9,10}.



Dentre os componentes que têm a sua síntese reduzida pelos glicocorticoides estão várias citocinas, como a interleucina 1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), interleucina-4 (IL-4) e a interleucina-6 (IL-6), o interferon gama (INF- γ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)⁵.

A inibição de síntese do TNF- α é extremamente sensível à ação do glicocorticoide, ou seja, ocorre mesmo quando pequenas doses são utilizadas ou, até mesmo, quando acontece um pequeno aumento do nível sérico, devido às variações fisiológicas vistas durante o ritmo circadiano de secreção de cortisol endógeno¹¹. Terapeuticamente, essa inibição do TNF- α é descrita, inclusive, após uso de glicocorticoide intra-articular¹². É a inibição sobre a formação de TNF- α que explica, pelo menos parcialmente, as alterações na expressão de certas moléculas de adesão como a E-seletina e ICAM-1^{13,14}.

A IL-6 é mais resistente à supressão¹⁰ e é o rebote na sua produção durante a retirada do corticoide, que parece ser o componente responsável pela clínica, vista na chamada síndrome da retirada do corticoide e, em casos de insuficiência supra-renal¹⁵.

A inibição da produção de IL-4 pelos glicocorticoides é interessante para explicar alguns dos seus mecanismos de imunossupressão, porque essa citocina está envolvida na diferenciação da célula T CD4+ em seus subtipos Th1 e Th2¹⁴. As células T CD4+ do tipo Th1 são as que produzem INF- γ e linfotoxinas; elas são responsáveis pelas respostas imunológicas mediadas por célula e importantes para a erradicação de microorganismos que crescem intracelularmente. As células Th2 produzem a própria IL-4 e também a IL-5, que ativam mastócitos e eosinófilos. A IL-4 não só favorece o desenvolvimento de células Th2, como antagoniza o desenvolvimento das células Th1¹⁶.

Resumindo: a ação genômica dos glicocorticoides pode ser feita diretamente sobre o DNA ou em nível de pré-transcrição genética através da ação sobre AP-1 e NF- κ B ou, ainda, em nível de pós-transcrição, sobre o RNAm, transporte e secreção de proteínas. Essas ações se fazem sentir aumentando ou diminuindo o produto da transcrição genética.

2. Mecanismos de ação não-genômica mediada por receptor

Pelo que já foi citado anteriormente, sabe-se que este mecanismo exige doses mais altas de glicocorticóides e que seus efeitos aparecem mais rapidamente do que os efeitos genômicos, uma vez que não requerem a síntese de novas proteínas. Levam de segundos a 2 minutos para se fazerem sentir¹.

Este mecanismo é posto em ação quando ocorre a ligação dos Gc com receptores de membrana, que são receptores diferentes dos intracitoplasmáticos, já comentados anteriormente¹. Em animais, esses receptores de membrana têm sido identificados em fígado de ratos¹⁷ e em neurônios de anfíbios, onde modulam o comportamento reprodutivo¹⁸. Em humanos, foram encontrados em células leucêmicas e de linfoma, nas quais a sua presença correlaciona de maneira positiva com a lise celular induzida pelos Gc^{19,20,21}.

Entre os efeitos mediados por este mecanismo pode-se citar o *feedback* negativo ao ACTH, supressão da produção de prolactina, efeitos sobre estabilização de membranas, efeitos cardiovasculares e de comportamento, indução de apoptose e, possivelmente, a ação antianafilática dos glicocorticóides¹.

3- Mecanismos de ação não-genômica mediada por ações físico-químicas

Este terceiro mecanismo de ação exige doses muito altas de glicocorticóide (como as usadas em pulsoterapia) e é o que aparece mais rapidamente¹. Acarreta numa diminuição no transporte de sódio e de cálcio através da membrana citoplasmática, o que explica uma queda no consumo de ATP e uma diminuição do cálcio citosólico^{1,21}. A ação dos glicocorticóides sobre a membrana interna das mitocôndrias justifica um aumento de sua permeabilidade aos prótons, com conseqüente distúrbio no processo de fosforilação oxidativa¹. É interessante lembrar que o nível de cálcio intracitoplasmático é essencial para proporcionar e manter a ativação linfocitária.

Este tipo de mecanismo pode ser explicado pela dissolução do próprio glicocorticóide nas membranas celulares alterando as suas propriedades físico-químicas e a atividade das proteínas ligadas a elas. Segundo Willmer, 1961, os esteróides encaixam-se entre as duas camadas fosfolipídicas da membrana celular, graças a sua lipofilia e polaridade²².

Esta maneira de agir dos glicocorticóides explica o sucesso obtido com as chamadas terapias de pulso, utilizadas para tratamento de doenças imunologicamente mediadas. A este mecanismo se somam, mais tarde, os efeitos genômicos, que prolongam e completam a ação terapêutica destes medicamentos¹.

Um fato que deve ser lembrado é que a equivalência de doses para os efeitos não-genômicos é diferente daquela equivalência clássica válida para os efeitos genômicos. A hierarquia proposta para os efeitos não-genômicos é a seguinte: dexametasona (1.2) > metilprednisolona (1.0) > prednisolona (0.4) > betametasona (0.2)²³. Essa equivalência encontra eco na preferência, já estabelecida clinicamente, do uso da dexametasona e da metilprednisolona em pulsoterapia.

Conclusão

Embora muita informação já tenha sido obtida através de recentes pesquisas que procuram elucidar a natureza dos efeitos dos glicocorticóides, outro tanto existe para ser aprendido, devido à natureza complexa de seus

mecanismos de ação. Este medicamento ainda persiste como droga "gold standard" em muitas patologias e, um futuro esclarecimento de suas ações muito poderá contribuir para um melhor entendimento e, conseqüentemente, melhor aproveitamento dos seus potenciais benéficos.

Referências Bibliográficas

- 1- BUTTGEREIT, F; WEHLING, M; BURMESTER, G-R. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. **Arthritis Rheum**, 41(5): 61 - 767, 1998.
- 2- BLOOM, J. New insights into molecular basis of glucocorticoid action. **Immunol Allergy Clin North Am**, 19 (4): 653 - 670, 1999.
- 3- KRANE, S.M. Some molecular mechanisms of glucocorticoid action. **Br J Rheumatol**, 32 (S-2): 3 - 5, 1993.
- 4- BARANIUK, J.N. Molecular actions of glucocorticoids: an introduction. **J. Allergy and Clin Immunol**, 97 (1): 141 - 143, 1996.
- 5- BARNES, P.J. Molecular mechanisms of steroid action in asthma. **J. Allergy and Clin Immunol**, 97 (1): 160 - 168, 1996.
- 6- BOUMPAS, D.T. A novel action of glucocorticoids - NF-kB inhibition. **Br J Rheumatol**, 35 (8): 709 - 710, 1996.
- 7- CUTOLO, M. The roles of steroid hormones in arthritis. **Br J Rheumatol**, 37: 597 - 601, 1998.
- 8- GOULDING, N.J. Corticosteroids - a case of mistaken identity? **Br J Rheumatol**, 37:477 - 483, 1998.
- 9- GOULDING, N; PAN, L; GUYRE, P.M. Specific binding of lipocortin - 1 (annexin 1) to monocytes and neutrophils is decreased in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 35: 1395 - 1397, 1992.
- 10- YAND, Y; HUTCHINSON, P; MORAND, E.F. Inhibitory effect of annexin 1 on synovial inflammation in rat adjuvant arthritis. **Arthritis Rheum**, 42 (7): 1538 - 1544, 1999.
- 11- DERIUK, R; MICHELSON, D; KARP, B et al. Exercise and circadian rhythm - induced variations in plasma cortisol differentially regulate interleukin - 1beta (IL - 1 beta), IL-6 and tumor necrosis factor-alpha (TNF - alpha) production in humans: high sensitivity of TNF alpha and resistance of IL-6. **J.Clin Endocrinol Metab**, 82 (7): 2182 - 2191, 1997.
- 12- STEER, J.H; MA, D.T.S; DUSCI, L et al. Altered leucocyte trafficking and suppressed tumor necrosis factor release from peripheral blood monocytes after intra-articular glucocorticoid treatment. **Ann Rheum Dis**, 57:732 - 737, 1998.
- 13- YOUSSEF, P.P; TRIANTAFILLOU, S; PARKER, A et al. Effect of pulse methylprednisolone on cell adhesion molecules in the sinovial membrane in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 39 (12): 1970 - 1979, 1996.
- 14- MORAND, E.F. Corticosteroids in the treatment of rheumatic diseases. **Curr Opin Rheumatol**, 10 : 179 - 183, 1998.
- 15- PAPANICOLAOU, D.A; TSIGOS, C; OLDFIELD, E.H; CHROUSOS, G.P. Acute glucocorticoid deficiency is associated with plasma elevations of interleukin-6: Does the latter participate in the symptomatology of the steroid withdrawal syndrome and adrenal insufficiency? **J.Clin Endocrinol Metab**, 81.2303 - 2306, 1996.
- 16- BUTTGEREIT, F. Letter-reply, **Arthritis Rheum**, 42 (2): 393 - 396, 1999.
- 17- TRUEBA, M; IBAROLLA, I. OGIZA, K; MARINO, A; MACARULLA, J.M. Specific binding sites for corticosterona in isolated cells and plasma membranes from rat liver. **J Membr Biol**, 120: 115 - 124, 1991.
- 18- ORCHINIK, M; MURRAY, T.F; MOORE, F.L. A corticosteroid receptor in neuronal membranes. **Science**, 252:1848 - 1851, 1991.

- 19- GAMETCHU, B; CHEN, F; SACKY, F; POWELL, C; WATSON, C.S. Plasma membrane-resident glucocorticoid receptors in rodent lymphoma and human leukemia models. *Steroids* 1999; 62: 107 - 119. GAMETCHU, B. Glucocorticoid receptor-like antigen in lymphoma cell membranes: correlation to cell lysis. **Science**, 236: 456 - 461; 1987.
- 20- SACKY, F.N; WATSON, C.S; GAMATCHU, B. Cell cycle regulation of membrane glucocorticoid receptor in SSRF-CEM human ALL cells: correlation to apoptosis. **Am J Physiol**, 271 (3Pt 1). E571 - 583, 1997.
- 21- BUTTGEREIT, F; KRAUSS, S.M; BRAND, M.D. Methylprednisolona inhibits uptake of Ca^{2+} and Na^{+} into concavalin A-stimulated thymocytes. **Biochem J**, 326.329 - 332, 1997.
- 22- FALKENSTEIN, E; NORMAN, A.W; WEHLING, M. Mannheim Classification of nongenomically initiated (rapid) Steroid Actions(s) **J Clin Endocrinol Metabol**, 85: 2072 - 2075, 2000.
- 23- BUTTGEREIT, F. Equivalent doses and relative-drug potencies for non genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy **Biochem Pharmacol**, 58 (2): 363 - 368, 1999.



BIOLOGIA MOLECULAR

ONCOGENES E GENES SUPRESSORES DE TUMORES

RICARDO R. GAMA¹
JOÃO C. SIMÕES²

Palavras Chave: oncogenes, genes supressores de tumor
Key Words: oncogenes, tumor suppressor genes

Resumo

Como continuação da revisão apresentada no número anterior sobre Ciclo Celular, discorreremos agora sobre o mundo fascinante dos oncogenes e genes supressores de tumores. Suscintamente e com linguagem objetiva, relembremos os conceitos dos mesmos, as mutações celulares, as alterações dos oncogenes nos diferentes passos do ciclo celular e a incrível atuação do p53, como “guardião” do genoma humano. Também são feitas associações das mutações, translocações e ampliações com os principais tumores estudados e conhecidos. Todos esses conhecimentos devem ser de domínio do médico, independente de sua especialidade, pois são conceitos básicos discorridos com frequência em conceituadas revistas médicas no mundo inteiro.

Abstract

This article reviews the topics related to oncogenesis: mutation, amplification, altered transcription, oncogenes and the amazing function of p53 as a “bodyguard” of our DNA. These concepts are essential to anyone, including the endocrinologist, that usually see molecular biology in their best books and journals.

Introdução

O câncer ocorre quando as chamadas mutações atuam nos mecanismos normais de controle do crescimento celular. As mutações são herdadas ou adquiridas durante a vida, geralmente devido a agentes endógenos, à exposição a agentes químicos ou físicos ou aos vírus oncogênicos. As mutações em genes que atuam positivamente na regulação do ciclo celular - os proto-oncogenes - têm efeito dominante sobre a carcinogênese, enquanto que mutações em genes que atuam negativamente na regulação do ciclo celular, bloqueando a proliferação celular exacerbada, e até, induzindo a apoptose - os genes supressores de tumor - apresentam efeito recessivo sobre a carcinogênese.

Na verdade, podemos afirmar que a maioria dos tumores depende de um conjunto de mutações em diferentes genes, pertencentes ao grupo dos oncogenes e dos genes supressores de tumor. Isto, somado a um período de tempo suficiente para que ocorra o acúmulo dessas mutações, levará à transformação maligna da célula. Desta maneira, o equilíbrio entre as forças positivas (proto-oncogenes) e negativas (supressores) é essencial para a regulação de ciclo celular e, qualquer alteração dessa harmonia, abre campo para o desenvolvimento do processo de carcinogênese.

MUTAÇÕES

Mutações são alterações na seqüência de bases nucleotídicas de DNA que, quando replicados e transmitidos às células descendentes, tornam-se permanentes. As mutações podem ocorrer espontaneamente ou serem induzidas por agentes mutagênicos externos, (químicos como agentes alquilantes, físicos como a irradiação, virais como o HPV), ocorrendo aos

milhares em cada célula ao longo de nossas vidas. A grande maioria dessas mutações é reconhecida pelos genes regulatórios do ciclo celular, os quais, em condições normais, bloqueiam a proliferação da célula mutada ou induzem a apoptose celular. Entretanto, é comum que estes “guardiões do genoma”, bem como os genes de reparo, não funcionem com 100% de eficácia e que, uma certa porcentagem de alterações não corrigidas, permaneçam na linhagem celular como uma mutação.

As informações contidas no DNA podem ser alteradas, através de mudanças mínimas na ordem dos nucleotídeos ou por rearranjos de suas seqüências. A maioria das mutações é deletéria, sendo forte a associação do acúmulo das mesmas com câncer. As mutações podem ocorrer em genes isolados ou a nível do cromossomo.

As mutações gênicas ocorrem pela adição ou deleção de uma ou mais bases, o que pode não resultar em danos, ou levar a codificação de um novo conjunto de aminoácidos, levando à formação de proteínas anômalas. Já as mutações cromossômicas envolvem processos de deleção da seqüência do DNA ou amplificação de segmentos do mesmo, ou translocação (troca de seqüência) entre cromossomos. Alguns vírus são considerados mutagênicos, por inserirem seu material genético no genoma celular (mutação insercional) e por estabelecerem combinações ou trocas de segmentos de DNA entre os materiais genéticos.

O processo de amplificação, translocação ou deleção dos proto-oncogenes podem transformá-los em oncogenes, os quais induzem à proliferação celular exacerbada (sem controle), levando à formação de células malignas.

O genoma de uma célula acumula milhares de alterações em um período de 24 horas, mas como resultado de um sistema eficiente de reparo de DNA, menos de uma alteração em 1000, torna-se uma mutação.

ONCOGENES

Os oncogenes são proto-oncogenes mutados, os quais podem atuar em uma das quatro principais vias de sinalização envolvidas no processo de proliferação celular. Existem os que atuam como:

- 1) fatores de crescimento;
- 2) receptores de fator de crescimento;
- 3) transdutores de sinal, transmitindo o mesmo do citosol para o núcleo;
- 4) fatores nucleares que iniciam a transcrição de DNA e, por fim, a divisão celular.

Imaginem que, uma vez mutados tornam-se oncogenes, e que a proliferação celular pode ter como ponto de gatilho uma falha em um desses quatro pontos.

FATORES DE CRESCIMENTO

O gene *c-sis* codifica a cadeia do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o qual se encontra elevado nos osteossarcomas. Outros exemplos são os oncogenes *hst-2* e o *int-2*, que codificam homólogos de fator de crescimento de fibroblastos (FGF), os quais estão expressos em alguns tumores gastrointestinais.

1- Médico do Serviço de Oncologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC .

2- Chefe do Serviço de Oncologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba-PR. Coordenador do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná - FEPAR.
e-mail: ricardorgama@yahoo.com.br

RECEPTORES PARA FATORES DE CRESCIMENTO

Os receptores funcionam através da ativação de proteínas transdutoras de sinal na parte interna da membrana celular, quando da ligação do receptor com seu respectivo fator de crescimento. A atuação inapropriada de um receptor pode persuadir uma célula de que o ligante apropriado está no espaço extracelular, quando de fato ele não está presente. Isto leva à autonomia do crescimento celular, através da ativação persistente tirosino-quinase, mesmo na ausência de estímulo extracelular.

O principal exemplo desta classe são os receptores para o fator de crescimento epidérmico (EGF), cujo receptor é codificado pelo proto-oncogene *c-erbB*. Sabemos que o *c-erbB1* encontra-se superexpresso em mais de 80% dos carcinomas escamosos do pulmão, enquanto que o *c-erbB2* está amplificado em grande parcela dos adenocarcinomas.

PROTEÍNAS TRANSDUTORAS DE SINAL

A transformação celular, neste caso, ocorre quando as proteínas transdutoras de sinal, atuando através delas mesmas ou através de 2º mensageiros, sofrem alterações estruturais que fazem com que elas emitam sinais, mesmo na ausência de estímulos para que isto ocorra. Estas proteínas podem ser classificadas em 02 grupos: as com atividade GTP e as proteínas com função de quinase.

As proteínas com atividade GTPase incluem a família da proteína *ras*. Aproximadamente 30% de todos os tumores apresentam a versão mutada de *ras*. O acúmulo de *ras* mutada atua na proteína GAP diminuindo sua função, o que fará com que ocorra uma redução da atividade GTPásica de *ras*, o que diminui a conversão de GTP em GDP, acumulando a forma ativa, levando a um estímulo contínuo da cascata de divisão e proliferação celular (rever edição anterior sobre Ciclo Celular).

Já no grupo de proteínas com atividade tirosina-quinase, citamos como exemplo o proto-oncogene *c-abl*, o qual codifica essa proteína. Como já é sabido, este oncogene faz parte da translocação entre os cromossomos 9 e 22, presente na leucemia mielóide crônica.

FATORES REGULATÓRIOS NUCLEARES

Os proto-oncogenes desta classe codificam proteínas nucleares, que agem como fatores de transcrição. Os produtos de oncogenes *c-myc*, *c-fos* e *c-jun* representam esta classe de proteínas. O principal exemplo: *c-myc*, forma um complexo com a proteína *max*, a qual se liga a seqüências de DNA relacionados com a proliferação. Nas células de linfoma de Burkitt, por exemplo, as seqüências que normalmente controlam a expressão de *myc*, foram removidas por translocação cromossômica e substituídas por seqüências controladoras de expressão de um anticorpo, localizado em outro cromossomo. Assim, a expressão de *myc* torna-se independente de sinais regulatórios normais, fazendo com que a célula expresse constantemente produtos relacionados à mitose.

Geralmente é a combinação da ação de diferentes oncogenes, que leva ao processo de carcinogênese.

TRANSLOCAÇÃO

A translocação e a amplificação gênica são as mutações mais freqüentemente relacionadas aos oncogenes. A translocação consiste na troca de material genético entre cromossomos, onde um dos genes pode causar expressão inapropriada do outro, ou os genes se unem para criar um híbrido que codifica uma proteína com funções oncogênicas. O exemplo mais comum é o do cromossomo *Filadélfia*, o qual resulta da translocação de material genético entre os cromossomos 9 e 22 (*c-abl* de 9 é translocado no *bcr* de 22).

A formação de proteína anômala *bcr-abl* relacionada à LMC (leucemia mielóide crônica), implica na participação daquela na etiologia da doença.

AMPLIFICAÇÃO GÊNICA

Consiste na replicação inapropriada de uma região, de modo que genes presentes em duas cópias por célula são encontrados em, até mesmo, centenas de cópias. Isto leva à quantidade maior de RNA e proteína, havendo aumento da estimulação do crescimento celular do proto-oncogene. O *c-myc* encontra-se amplificado no carcinoma de pequenas células do pulmão, o *n-myc* no neuroblastoma e o *neu /erb-B2* no carcinoma de mama.

GENES SUPRESSORES DE TUMORES

São encontrados no genoma das células normais e produzem proteínas relacionadas ao controle negativo de crescimento celular. Quando inativados, levam ao crescimento desordenado das células tumorais.

O primeiro a ser descrito foi o gene de suscetibilidade ao retinoblastoma, no cromossomo 13, localizado por Knudson, em 1971. Knudson percebeu que, tanto na forma esporádica como na hereditária, o gene RB1 estava envolvido. A diferença é que, na forma esporádica eram necessárias duas mutações somáticas em uma linhagem celular da retina para manifestação da doença, enquanto que na forma familiar apenas uma mutação somática é necessária, já que o outro alelo mutado é herdado do pai ou da mãe. O produto do gene RB1 é uma proteína chamada *pRB*, que regula a síntese de DNA celular, a qual uma vez inativada resultará em desregulação do crescimento celular.

Outro exemplo é o tumor de Wilms, que está associado à perda do gene WT1, localizado no cromossomo 11. Esse gene codifica uma proteína, a qual é repressora do processo de transcrição.

Outros exemplos:

- a) gene DCC - proteína DCC - tumor colorretal;
- b) gene NF1 - neurofibromina - neurofibromatose tipo 1.

Mas o gene supressor de tumor mais freqüente mutado nos tumores humanos é o p53. A proteína codificada por este gene é uma fosfoproteína nuclear, que age limitando o crescimento celular. Nos tumores malignos, ocorre mutação nos dois alelos do p53 (caráter recessivo) para que ocorra a alteração da função deste gene, que é a de "guardião do genoma humano".

O p53 bloqueia a divisão, caso detecte dano no material genético, além de conduzir a célula à apoptose (morte celular programada), caso não consiga corrigir esse dano. O gene p53 encontra-se mutado em 50% das neoplasias humanas. O p53 suprime a oncogênese parando a divisão celular na fase G1 do ciclo celular. Para que realize este processo, pode lançar mão de diversos genes, os quais bloquearão o processo de divisão ou levarão a célula à apoptose. Como exemplo desses genes, podemos citar:

- a) p21: inibe os complexos CDK – ciclina;
- b) MDM2: inativador do processo de transcrição;
- c) BAX: promotor da apoptose;
- d) IGF-BP3: bloqueador da sinalização de fator mitogênico.

As células onde p53 está inativo acumulam mutações e rearranjos, levando à formação de clones malignos; quando ativo interrompe o ciclo em G1 tentando corrigir o dano (processo reversível). O p53 parece também facilitar o reparo de DNA através da atuação de determinados genes e, caso não consiga reparar falhas, induzirá morte celular programada.

Referências Bibliográficas

- 1- BRENTAMI, M.M.; COELHO, F.R.G.; IYAYASU, H.; KOWALSKI, L.P. **Bases da Oncologia**, editora Lemar, São Paulo, 1998.
- 2- ROSSI, B.M.; PINHO, M. **Genética e Biologia Molecular para o Cirurgião**, editora Lemar, São Paulo, 1999
- 3- ABELOFF. **Clinical Oncology**, 2nd ed., Copyright c 2000 Churchill Livingstone, Inc.

ARTIGO ORIGINAL

EFEITOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA EM OBESOS MÓRBIDOS: REDUÇÃO DA INSULINO RESISTÊNCIA E MELHORA DO PERFIL LIPÊMICO

MIRNALUCI P. R. GAMA¹
CINTHIA R. CARDOSO²
PATRÍCIA P. ALVES²
LUCIANE SAITO²
CRISTINA A. SUGUIURA²
ANDRÉ PICCOLOMINNI³
PAULO A. NASSIF⁴
ANTÔNIO ROCHA⁵

Palavras chave: cirurgia bariátrica, obesidade mórbida, insulino resistência
Key words: bariatric surgery, morbidity obesity, insulin resistance

Resumo

Objetivo: Avaliar os efeitos da perda de peso em 13 pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica. **Material e métodos:** A população estudada incluiu 13 pacientes (10 femininos e 3 masculinos) submetidos à cirurgia bariátrica pela técnica de Capella-Fobbi, cujo índice de massa corpóreo (IMC) médio foi de $47,1 \pm 8,0$ kg/m². Foram avaliados glicemia de jejum, insulina basal, perfil lipídico e HOMA-R (homeostasis model assesment) no pré-operatório (tempo 1) e em um tempo médio de 4,8 meses de pós-operatório (tempo 2). **Resultados:** No tempo 1, a insulina basal apresentou média de $20 \pm 11,4$ μ U/L e, no tempo 2, a média foi de $8,4 \pm 3,0$ μ U/L ($p = 0,003$). A glicemia de jejum média foi de $115,5 \pm 59$ mg/dl no tempo 1, e de $80 \pm 27,9$ mg/dl tempo 2 ($p = 0,062$). O colesterol total e triglicérides apresentaram média de $214,4 \pm 53,5$ mg/dL e $173,2 \pm 62,2$ mg/dL, respectivamente, no tempo 1. No tempo 2, a média foi de $165,8 \pm 30,9$ mg/dL e de $115,9 \pm 54,3$ mg/dL, respectivamente ($p = 0,009$ e $p = 0,025$). A média do HDL colesterol, no tempo 1, foi de $46,3 \pm 14,2$ mg/dL e, de $49,9 \pm 10,6$ mg/dL no tempo 2 ($p = 0,46$). Já a média de colesterol não HDL, no tempo 1, foi de $168,1 \pm 55,9$ mg/dL e, no tempo 2, foi de $115,8 \pm 29,6$ mg/dL ($p = 0,006$). O valor médio do HOMA-R foi de $4,8 \pm 2,5$ no pré-operatório e de $1,5 \pm 0,4$ no pós-operatório ($p = 0,0005$). **Conclusão:** Concluímos que, em um curto espaço de tempo, a perda de peso obtida pela cirurgia bariátrica em obesos mórbidos foi efetiva em melhorar a dislipidemia, o hiperinsulinismo e a resistência a insulina, co-morbidades importantes no risco para desenvolver diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular neste tipo de paciente.

Abstract

Objective: To examine the effect of weight loss in thirteen morbidly obese patients subjected to gastric restrictive surgery. **Methods:** The population included 13 patients in this study (ten female and three male), who were undergone bariatric surgery by Capella-Fobbi's technique. The mean body mass index (BMI) was $47,1 \pm 8,0$ kg/m². Fasting glucose, fasting insulin, lipids and HOMA-R (Homeostasis model assessment) were evaluated before surgery (time 1) and after surgery in mean time of 4,8 months (time 2). **Results:** Time 1 mean fasting insulin was $20 \pm 11,4$ μ U/L and time 2 was $8,4 \pm 3,0$ μ U/L ($p = 0,003$). Time 1 mean fasting glucose was $115,5 \pm 59$ mg/dl and reduced to $80 \pm 27,9$ mg/dl in time 2 ($p = 0,062$). Time 1 mean cholesterol was $214,4 \pm 53,5$ mg/dL and mean triglycerides was $173,2$

$\pm 62,2$ mg/dL; both reduced in time 2 to $165,8 \pm 30,9$ and $115,9 \pm 54,3$ mg/dL respectively ($p = 0,009$ and $p = 0,025$). Time 1 mean HDL cholesterol was $46,3 \pm 14,2$ mg/dL and time 2 was $49,9 \pm 10,6$ mg/dL ($p = 0,46$). Time 1 mean cholesterol non HDL was $168,1 \pm 55,9$ mg/dL and time 2 was $115,8 \pm 29,6$ mg/dL ($p = 0,006$). Time 1 mean HOMA-R was $4,8 \pm 2,5$ and time 2 was $1,5 \pm 0,4$ ($p = 0,0005$). **Conclusions:** Four to six months after gastric restrictive surgery the weightloss obtained by the patients was effective in improving insulinaemia and insulin resistance as well as the hyperlipidaemia, important risk factors in the development of diabetes mellitus type II and cardiovascular disease in this type of patient.

Introdução

Pacientes obesos têm um grande risco de desenvolver graves problemas de saúde. Dentre eles, é importante ressaltar a alta incidência de hipertensão arterial, dislipidemia, gota, osteoartrite, complicações durante a gravidez, câncer (como o colorretal e de próstata no homem; de mama e de endométrio na mulher), *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) e doença cardiovascular (DCV). Além disso, distúrbios emocionais, como a depressão e desajustes sociais, causam impacto negativo na qualidade de vida do indivíduo obeso². Apesar de também poder ser prevenida como o tabagismo, atualmente é a patologia que mais leva a óbito, associada às suas co-morbidades em países desenvolvidos ou em desenvolvimento¹.

A obesidade mata cerca de 300.000 americanos anualmente. Mais de 50% do que se gasta em Saúde Pública nos Estados Unidos é dirigido para tratar a obesidade. Somente no ano de 2000, o gasto advindo de suas complicações foi de cerca de 117 bilhões de dólares⁵.

O papel do aumento de peso no desenvolvimento do DM2 já está bem estabelecido. Cerca de 80% dos diabéticos tipo 2 são obesos, sendo que o risco aumenta de acordo com a distribuição de gordura (andróide), sua duração e com a quantidade de peso adquirida durante a vida adulta^{1,2,4,8}.

Com o aumento do peso, inicia a diminuição da sensibilidade à insulina e associação com as outras patologias participantes do Síndrome Plurimetabólico.

Embora ainda não seja claro o papel da obesidade como causadora, ou como efeito no desenvolvimento do DM2, está comprovado que uma redução no peso corpóreo tem grande benefício no controle da insulino resistência e pode retardar a progressão para o DM2 em indivíduos geneticamente sensíveis.

Além da insulino resistência e DM tipo 2, o aumento de peso contribui para a instalação de dislipidemia, crescendo ainda mais a incidência de DCV. A hipertensão arterial, a aterosclerose coronariana e a insuficiência cardíaca

1- Chefe do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC. Professora da Disciplina de Endocrinologia da FEPAR.

2- Residente do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC.

3- Nutricionista. Mestre em Saúde Pública - USP. Professor Adjunto de Avaliação Nutricional e Diretor da Clínica de Nutrição - UTP.

4- Preceptor da Residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC. Mestre e Doutor em Cirurgia pela UFPR.

5- Mestre e Doutor em Cirurgia pela UFPR. Chefe do Serviço de Endoscopia Digestiva Alta do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC.

e-mail: m.gama@sul.com.br

congestiva são, significativamente, mais comuns em indivíduos obesos do que em magros^{1,2,4}.

Cerca de 40% da etiologia desta doença é herdada e acredita-se que seja uma doença poligênica¹⁶. Estudos com gêmeos monozigotos têm mostrado uma alta correlação entre índice de massa corpórea (IMC), massa gordurosa e sua distribuição.

Em crianças adotadas, a incidência de obesidade mostra uma clara relação entre adotado e pais não biológicos, sendo o meio ambiente um gatilho para o desencadeamento da doença¹⁶.

Em 1962, James Neel criou o termo genótipo "thrifty" (poupador), para descrever os fatores que poderiam aumentar a estocagem de gordura durante os períodos de fome, aos quais era submetido o homem primitivo. Em tempo de abundância crônica, este gen poderia levar ao desenvolvimento da obesidade¹⁷.

Indivíduos que desenvolvem um grande aumento de peso tornam-se refratários a qualquer tipo de tratamento. Cerca de 5 a 10% de perda de peso⁹, levam o paciente a diminuir os riscos para instalação de DM2 ou DCV. Diante das medidas insuficientes para o emagrecimento efetivo em obesos mórbidos, atitudes mais dramáticas devem ser tomadas. Tais indivíduos devem ser encaminhados a um tipo de tratamento mais intervencionista, tal como a cirurgia bariátrica, para redução dos riscos das co-morbidades associadas^{8,9}.

A cirurgia para tratamento de obesidade grave vem sendo empregada desde a década de 50, tendo se iniciado com procedimentos que causavam má absorção^{10,11}. Por causar efeitos colaterais muito graves, essas cirurgias foram abandonadas na década de 70.

A partir de então, predominam os procedimentos que limitam a ingestão alimentar, seja pela simples restrição de capacidade do estômago (restritiva)^{12,13} ou aquelas que associam restrição mecânica à ingestão alimentar e um grau menor de má absorção (técnicas mistas).

Outras, que podem ser associadas ou não às restritivas, resultam em má absorção significativa (técnicas desabsortivas) por apresentarem um desvio intestinal. Estas técnicas, portanto, limitam o volume, aumentam o tempo de esvaziamento gástrico e diminuem a absorção do alimento ingerido. As técnicas mais utilizadas são a de Capella e de Fobbi, consideradas "padrão-ouro", na maioria dos centros especializados para tratamento de obesidade^{14,15}.

MATERIAL E MÉTODOS

A população estudada incluiu 13 pacientes, que foram submetidos à cirurgia bariátrica, no período de abril/2001 a janeiro/2002, no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC). Entre estes pacientes, 10 (76,9%) eram mulheres e 3 (23,1%) eram homens, cujas idades variavam de 23 a 56 anos e idade média de 39,3 ± 10,2 anos.

A indicação cirúrgica dos referidos pacientes foi baseada no protocolo do Serviço de Obesidade e Cirurgia Bariátrica – SOBESI–HUEC (anexo 1), considerando-se como fator principal, o IMC e as co-morbidades associadas, as quais foram divididas em critérios maiores e menores.

Entre os 13 pacientes incluídos neste estudo, dois (15,3%) eram diabéticos: o primeiro em uso prévio de 110 unidades de insulina por dia e o segundo com diagnóstico na avaliação pré-operatória. Cinco dos pacientes (38,4%) tinham diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica, um (7,6%) apresentava litíase biliar e um (7,6%) estava em tratamento para hipotireoidismo.

Durante o período pré-operatório, foram realizadas avaliações laboratoriais, nutricionais e psicológicas, conforme protocolo SOBESI-HUEC. As medidas antropométricas (peso e altura) foram obtidas para o cálculo do IMC pela fórmula: *PESO / ALTURA AO QUADRADO*.

Os pacientes com IMC maior que 42, ou proteína C

reativa elevada, foram orientados a perder 10% do peso inicial, antes do procedimento cirúrgico.

Os pacientes diabéticos foram internados 48 horas antes do procedimento operatório, com a finalidade de alcançar um controle glicêmico satisfatório. Durante o pré- e transoperatório, a glicemia foi controlada através de infusão de insulina endovenosa em bomba, com dose variando de 0,03 a 0,09 unidades/kg/h.

A técnica cirúrgica empregada foi a descrita por Capella-Fobbi que consiste no grampeamento do estômago, a fim de criar uma bolsa com capacidade entre 20-30 ml. Faz-se uma secção do jejuno a 50 cm do ângulo duodeno-jejunal, anastomosa-se o segmento proximal de forma término-lateral no jejuno em Y de Roux, a 100 cm da secção feita previamente e, ainda realiza-se uma anastomose do neoestômago com a porção distal da alça jejunal. Coloca-se anel de Silastic de aproximadamente 6,3 cm no terço distal do neoestômago.

As avaliações pós-operatórias clínica e laboratorial foram realizadas, conforme protocolo SOBESI-HUEC e, entre outros exames laboratoriais, foram avaliados: glicemia de jejum (método glicose-oxidase em equipamento Cobas Mira Plus), insulina basal (por quimioluminescência), colesterol total e triglicerídeos (método enzimático colorimétrico em equipamento Cobas Mira Plus), HDL colesterol (método enzimático colorimétrico homogêneo em equipamento Cobas Mira Plus). O cálculo de colesterol não HDL foi obtido pela fórmula: COLESTEROL TOTAL - HDL. O cálculo HOMA - resistência (homeostasis model assesment) se fez da seguinte forma:³²

$$\frac{\text{Insulina de jejum } (\mu\text{U/L}) \times \text{glicemia de jejum}(\text{mmol/L})}{22,5}$$

22,5

Todas estas avaliações foram obtidas em tempo que variou de 3 a 6 meses de pós-operatório, com média de 4,8 ± 1,0 meses.

A diminuição do peso após a cirurgia foi avaliada considerando-se a porcentagem de perda do excesso de peso em relação ao peso ideal. O cálculo do peso ideal foi baseado no IMC e fator de compleição física, segundo a fórmula: *ALTURA AO QUADRADO x IMC DESEJÁVEL*, considerando-se para os pacientes do presente estudo, IMC desejável correspondente à compleição corporal grande, ou seja, 24,9 Kg/m² para homens e 23,9 Kg/m² para mulheres.(Tabela 1)²⁸.

COMPLEIÇÃO	HOMENS (IMC desejável)	MULHERES (IMC desejável)
Pequena	20,0	19,0
Média	22,5	21,5
Grande	24,9	23,9

Tabela 1: IMC desejável para cada tipo de compleição corporal

Foram comparados valores de glicemia de jejum, insulina basal, perfil lipídico incluindo colesterol não HDL e HOMA-resistência (HOMA-R), nos períodos pré e pós-operatório. A análise das estatísticas foi obtida por Teste t de Student's (critério de significância adotado foi p<0,005).

RESULTADOS

O peso dos pacientes, antes do procedimento cirúrgico, variou de 85 a 198 Kg, com média de 126,3 ± 34,2 Kg, e a estatura variou de 1,45 a 1,96 m, com valor médio de 1,7 ± 0,1 m, sendo que o IMC variou de 36,2 a 65,4 Kg/m² e a média de 47,1 ± 8,0 Kg/m².

O excesso de peso em relação ao peso ideal entre os pacientes foi de 27,6 a 102,4 Kg, com média de 62,1 ± 26,5 Kg.

Após a cirurgia, em um período médio de 4,8 meses, a porcentagem de perda do excesso de peso variou de 25,3 a 103,9%, com valor médio de $51 \pm 22,9\%$. Foram comparados os resultados das avaliações laboratoriais realizadas quanto a glicemia de jejum, insulinemia, colesterol total, triglicerídeos, HDL colesterol, colesterol não HDL e HOMA-R no período pré-operatório (tempo 1) e pós-operatório (tempo2).

Entre os 13 pacientes, os dois com diagnóstico prévio de *diabetes mellitus* não foram submetidos à pesquisa de insulinemia. Nos 11 pacientes restantes, os valores de insulinemia no tempo 1 (Gráfico 1) variaram de 3,9 a 37 $\mu\text{U/L}$, apresentando média de $20 \pm 11,4 \mu\text{U/L}$; no tempo 2, os valores encontrados situavam-se entre 4,3 a 14 $\mu\text{U/L}$ e média de $8,4 \pm 3,0 \mu\text{U/L}$ ($p = 0,003$).

O valor do HOMA-R foi calculado para os 11 pacientes não diabéticos, apresentando-se no tempo 1(Gráfico 1), variando de 0,88 a 9,07, com valor médio de $4,8 \pm 2,6$. No tempo 2, os resultados obtidos mostraram-se entre 0,91 e 2,36, com média de $1,5 \pm 0,4$ ($p = 0,0005$). (Tabela 2)

PACIENTES	HOMA-R pré-operatório	HOMA-R pós-operatório
1	1,08	1,3
2	9,07	1,74
3	2,23	0,91
4	7,77	1,59
5	4,36	1,81
6	6,35	0,91
7	Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus
8	4,02	1,73
9	5,38	2,36
10	Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus
11	6,22	1,4
12	5,21	1,68
13	0,88	0,98
MÉDIA	$4,8 \pm 2,6$	$1,5 \pm 0,4$

Tabela 2: Valores de HOMA-Resistência no pré e pós-operatório

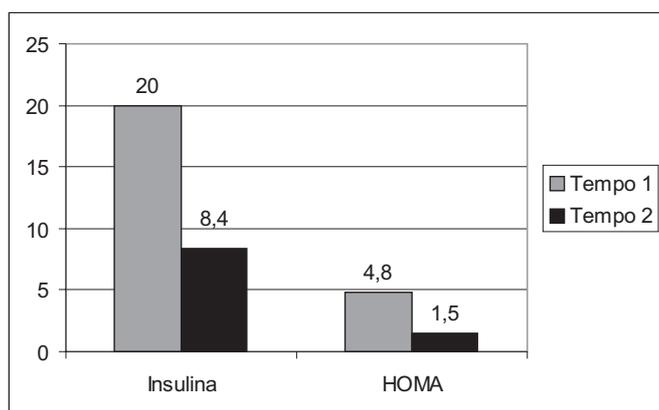


Gráfico 1

A glicemia de jejum no tempo 1 (Gráfico 2) variou de 69 a 300 mg/dl, média de $115,5 \pm 59,1$ mg/dL e, no tempo 2 os valores encontrados apresentaram-se entre 60 e 165 mg/dL, sendo o valor médio de $80,0 \pm 27,9$ mg/dL ($p = 0,062$).

Em relação ao perfil lipídico da população estudada, o colesterol total no tempo1 (Gráfico 3), que variou de 148 a 359 mg/dL e média de $214,4 \pm 53,5$ mg/dL, apresentou redução importante no tempo 2, onde os resultados vistos

encontravam-se na faixa de 111 a 227 mg/dL, sendo a média de $165,8 \pm 30,9$ mg/dL ($p = 0,009$). Assim como o colesterol total, o nível de triglicerídeos séricos mostrou-se também reduzido no tempo 2 em relação ao tempo 1(Gráfico 2). Neste último, os valores que variaram de 96 a 302 mg/dL e valor médio de $173,2 \pm 67,2$ mg/dL, caíram para valor médio de $115,9 \pm 54,3$ mg/dL, variação de 57 a 281 mg/dL. ($p = 0,025$).

Já o aumento dos valores pós-operatórios de HDL colesterol não foi marcante (Gráfico 3). No tempo 1, os valores que variaram de 27 a 75 mg/dL e média de $46,3 \pm 14,2$ mg/dL, alcançaram média de $49,9 \pm 10,6$ mg/dL, variando de 33 a 77 mg/dL no tempo 2 ($p = 0,46$). Porém, o colesterol não HDL apresentou melhora significativa após a cirurgia bariátrica (Gráfico 3). No tempo 1, o valor médio de $168,1 \pm 55,9$ mg/dL passou para $115,8 \pm 29,6$ mg/dL no tempo 2 ($p = 0,006$).

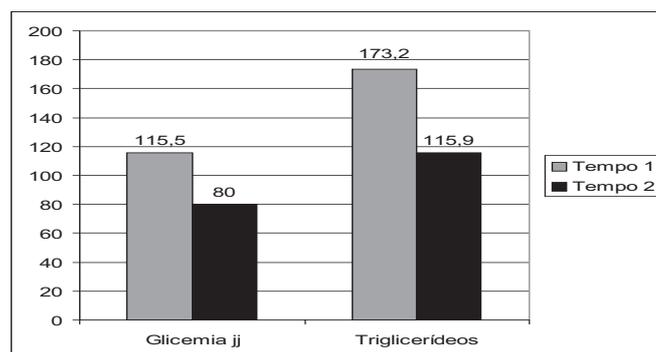


Gráfico 2

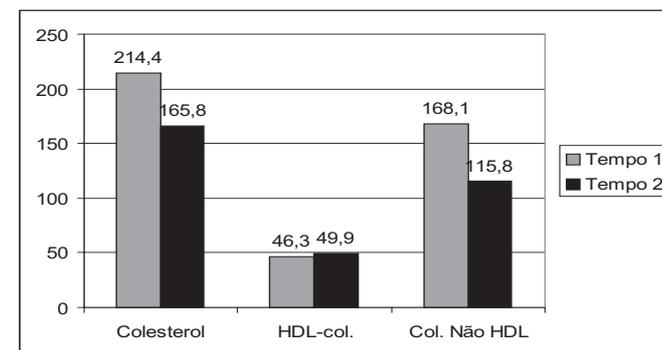


Gráfico 3

DISCUSSÃO

A obesidade atualmente é uma preocupante epidemia no mundo em desenvolvimento. A prevalência desta doença dobrou nos países ocidentais nos últimos 20 anos. Apresenta-se como um fator indiscutível de risco para o desenvolvimento para DM 2, além de estar relacionada com desenvolvimento de doenças cardiovasculares e estar presente em quase todos os indivíduos portadores de DM 2.

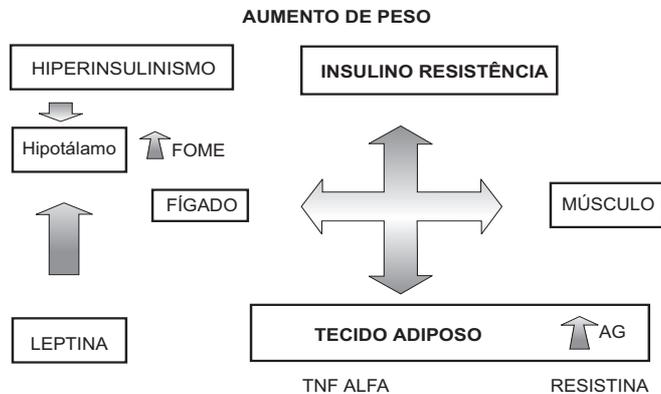
Baseado nesta afirmativa já comprovada por vários estudos, The United States Department of Health and Human Services e a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiram como obesos indivíduos com IMC > ou = a 30 Kg/m².⁷

	IMC Kg/m ²
Normal	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25,0 – 29,9
Obesidade	25,0 – 29,9
Grande obeso	30,0 – 34,9
Mórbida	35,0 – 39,9

* Valores iguais para ambos os sexos. Adaptado NIH 1998⁶

A obesidade tem uma relação virtual com a insulino resistência que, por sua vez, é o fator patogênico mais importante no desenvolvimento do DM2 e suas comorbidades. A demonstração de que a perda de peso diminui a insulino resistência (IR) mostra que a obesidade não somente está relacionada com ela, como é a principal causadora. Acha-se que o tecido adiposo funciona como órgão secretor de substâncias que se contrapõem à ação da insulina, piorando ainda mais esta ação ao nível de tecido adiposo¹⁸.

É proposto o seguinte modelo para explicar a estreita correlação entre IR e massa gordurosa:



A gordura estocada no tecido gorduroso causa elevação dos ácidos graxos livres circulantes (AGL) que diminuem a ação da insulina a nível hepático causando portanto uma insulino resistência. Ao mesmo tempo, existe no músculo, uma ação deletéria do AG criando um outro tipo de resistência tecidual o que contribui ainda mais para a liberação de insulina pela célula beta que tenta corrigir o defeito às custas de maior produção de insulina, o que gera um ciclo vicioso ao estimular o fígado a uma maior produção de AG. Enquanto isso a nível hipotalâmico a leptina, hormônio do tecido adiposo, tenta inibir a fome, no entanto sua ação não é completa devido ao estado de insulino resistência hipotalâmica, ao recado de saciedade gerado pela insulina e anterior à ação da leptina.

Adaptado Porte Jr, D Diabetologia 1998

A excessiva estocagem de massa gordurosa causa elevação dos ácidos graxos livres (AGL) circulantes. Elevações agudas dos AGL pioram a resistência à insulina proporcional a quantidade circulante dos AGL; aumento de 1000 a 1200 $\mu\text{mol/L}$ abole o efeito de 400 a 500 pmol/L de insulina, que é a quantidade fisiologicamente secretada, após uma refeição rica em gordura em indivíduos não diabéticos³⁷. Estes criam resistência à ação da insulina ao nível de tecido muscular e, talvez do tecido hepático. Existe, por sua vez, um aumento na liberação de insulina pela célula Beta, para tentar vencer a resistência contribuindo ainda mais para a síntese hepática de ácidos graxos⁸.

Além disso, o tecido gorduroso libera substâncias que se contrapõem ao efeito de insulina em animais de experimentação, tais como o fator de necrose tumoral e a resistina. Em ratos "Knockout" para TNF α não se preveniu o desenvolvimento de IR¹⁹. Ainda não existem estudos em humanos comprovando a real ação de antagonismo do TNF α à insulina.

A resistina, recentemente descoberta, é uma proteína produzida pelo adipócito que pode causar insulino resistência em estudos experimentais com ratos obesos diabéticos.

A leptina, uma outra proteína produzida somente pelo adipócito, é responsável pela principal via aferente de comunicação entre o tecido gorduroso periférico (estocagem) e o cérebro, através da inibição da produção do neuropeptídeo Y produzido no hipotálamo e implicado como o peptídeo da fome²⁰. É o principal hormônio implicado na adiposidade humana correlacionando-se, no entanto, melhor com a massa gordurosa total, do que com a insulino sensibilidade²¹.

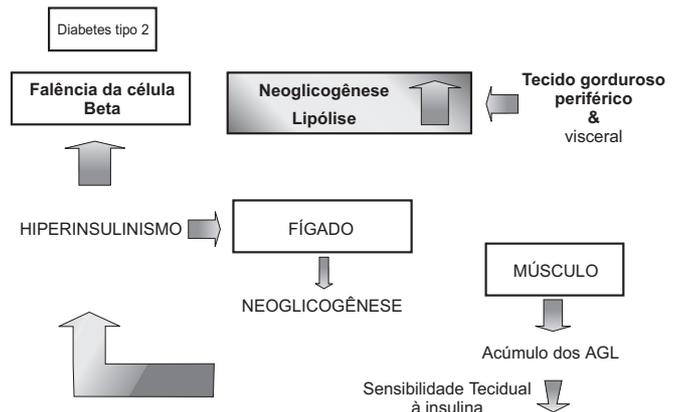
Os ácidos graxos estão elevados na obesidade, sendo a resistência à insulina em indivíduos diabéticos, proporcional a quantidade de ácido graxo circulante¹⁸.

O músculo é o órgão mais importante no estado pós-prandial para captar e transportar a glicose como fonte de

energia. Excesso de ácido graxo circulante compete com a glicose ao nível muscular.

O processo inicia-se com inibição da oxidação da glicose, seguido pela diminuição do transporte de glicose (Glut4), culminando com a última alteração ocasionada pelo aumento dos ácidos graxos, que seria a inibição da síntese de glicogênio. Portanto, temos no obeso, a primeira alteração de sensibilidade tecidual à insulina-*músculo*^{18,23}.

Os ácidos graxos acumulam-se no músculo entre as fibras e intramiócito, vizinho à mitocôndria, consistindo de pequena gotas de gorduras prontas para serem utilizadas como combustível. Este acúmulo de gordura não utilizada leva a estimulação de mecanismo intracelulares via proteínquinase C (PKC) que, por sua vez, altera a fosforilação serina-treonina do receptor de insulina e do substrato do receptor de insulina (IRS1), levando a um recado errôneo da insulina intracelular²³.



Alteração da sensibilidade tecidual por aumento dos ácidos graxos livres.

A situação de obesidade inicialmente gera, por si só, aumento de produção de insulina. Esta, além de exercer sua função periférica ao nível de ácidos graxos, glicose e aminoácidos, tem importante papel ao nível cerebral para suprimir a ingestão alimentar.

A insulina, ao contrário da leptina, guarda estreita relação com a disposição da massa gordurosa e não com a sua quantidade²¹.

O aumento de peso, no entanto, gera aumento de produção de insulina tentando com isso, uma maior difusão da mesma no sistema nervoso central a fim de regular a função neuronal na regulação da saciedade. Esta função central da insulina é independente da estimulação da captação da glicose pelos tecidos periféricos. Nesta situação, ela exerce ação de supressão da fome para limitar o ganho de peso²⁴.

Neel, ao explicar o seu modelo de genótipo poupador (thrifty), colocou a insulino resistência como uma forma de poupança de gasto energético ao nível muscular, mas conservando a ação lipogênica da insulina no tecido adiposo. Portanto, neste modelo, a IR seria uma forma adaptativa do ser humano em tempos de fome. Poupar no músculo e estocar o máximo no adipócito. Em tempo de abundância com o gen ativado, o gatilho estaria armado e a consequência seria a obesidade^{16,21}.

Logo, a obesidade seria uma patologia ou uma tentativa de sobrevivência do ser humano? Em qualquer época, o velho gen ancestral seria despertado com a consequência inevitável do ganho de peso diante da fartura do mundo moderno²⁵.

Além de contribuir para o aumento do peso, o hiperinsulinismo e a IR, o aumento dos ácidos graxos derivados de lipólise, principalmente do tecido gorduroso visceral, levariam a um estímulo da célula beta contribuindo para a hiperinsulinemia. A cronicidade deste evento levaria a lipotoxicidade e conseqüente falência da célula, culminando no DM tipo 2.

A secreção de insulina depende do grau de saturação de gordura advinda da ingestão alimentar²⁶. O aumento de

gordura na dieta seria um elemento importante tanto no mecanismo de hiperinsulinismo ou da IR, como também da dislipidemia pós-prandial, o que desencadearia maior resistência ao nível de músculo. Esta seria a explicação para um mecanismo indutor de obesidade, que funcionaria como um elemento ativador do síndrome plurimetabólico, contribuindo para a instalação de doença cardiovascular.

A insulino resistência seria um denominador de um complexo de sinais e sintomas antigamente denominados *tétrade da morte*. Hoje novas co-morbidades foram associando-se a este síndrome descrito por Reaven que tem, sem dúvida alguma, enorme implicação na mortalidade por DCV²⁷.

Obesidade	Hiperuricemia
Hiperinsulinismo	Apnéia do sono
Insulino resistência	Aumento do PAI1
DM2	Distúrbios Hemorreológicos
Hipertensão arterial	Microalbuminemia
Hipertrigliceridemia	Aumento dos fatores VII, VIII
Diminuição do HDL	fibrinogênio
Aumento do small dense LDL (oxidadas e aterogênicas)	Leptino resistência

As principais patologias participantes do Síndrome Plurimetabólico⁷.

Em nossos pacientes, o hiperinsulinismo presente no pré-operatório, melhorou após 4 a 6 meses. Notou-se ainda, sem documentação apropriada, uma dificuldade inicial maior em perder peso nos pacientes com insulinemia mais elevada.

A insulinemia de jejum (IJ) é um teste que pode ser usado para rastrear insulino resistência, quando se quer fazer um estudo simples e com baixo custo. A IJ foi comparada ao modelo de avaliação de IR mais utilizado na literatura médica, o HOMA (Homeostasis Model Assessment)^{32,30}. Segundo McAuley²⁹ et al, a insulinemia de jejum é um método acurado para detectar, precocemente, a IR em indivíduos obesos e normoglicêmicos.

Concordando com McAuley, Lackso³⁰ demonstrou que a insulina de jejum é menos variável, tem alta correlação com a sensibilidade à insulina em pacientes com normoglicemia, ao contrário de indivíduos já intolerantes ou diabéticos. Reação cruzada com pró-insulina seria difícil alterar a insulinemia, porque os níveis de pró-insulina são baixos em IR e normoglicêmicos^{29,30}. No referido estudo²⁹, o encontro de insulinemia > que 12,2 mU/L em indivíduos normoglicêmicos mostrou ser um sinal de IR. O IMC dos participantes variou de 27.5 a 33.8. O IMC de nossos pacientes é bem maior, uma vez que são todos portadores de obesidade mórbida; a média de insulina foi maior que o *cut off* de 12,2, sugerindo que este possa ser usado como rastreador de IR em indivíduos obesos normoglicêmicos, semelhante ao estudo McAuley^{29,30}.

Neste estudo, excluímos os dois pacientes diabéticos tanto da insulinemia de jejum como do HOMA.

Muitos modelos para estudo de IR e mesmo um número mágico para *cut off* de hiperinsulinismo têm sido sugeridos sempre comparado ao *clamp* euglicêmico insulínico, que é o *gold standard* na avaliação da insulino resistência. No entanto, estas técnicas são difíceis de serem realizadas na prática clínica. Para melhor comprovar a presença da IR antes da cirurgia e sua melhora após, acrescentamos à insulinemia de jejum, como diagnóstico da insulino resistência, o uso do HOMA.

O HOMA³² é um modelo matemático para se medir a IR. Foi proposto há dez anos como uma técnica simples e barata de medir a sensibilidade tecidual à insulina. É certo que o HOMA não separa os tecidos e sua sensibilidade à insulina, o que se mede é generalizado. No entanto, é um modelo matemático de fácil compreensão contando com a glicemia de jejum em mmol/L e insulinemia em $\mu\text{U/L}$ ^{31, 32}.

Apesar do método estar sendo usado em vários

estudos, ainda há muitas discussões a respeito de sua validade. Bonora³¹ et al comparam os estudos com *clamp* e o HOMA. Segundo o autor, não há nenhum método capaz, (nem mesmo o *clamp*), para medir a sensibilidade à insulina. O HOMA não consegue medir a quantidade de glicose metabolizada por unidade de peso corpóreo ou de massa magra, entretanto mostra as características da homeostase da glicose e sua correlação entre os vários graus de glicemia e insulinemia de jejum. É uma técnica inferior ao *clamp*, mas perfeita para se medir a insulino resistência em estudos clínicos^{30,31,32}. Para que os valores preditivos do HOMA sejam realmente aceitos na prática clínica é necessária a padronização das dosagens de insulinemia³¹.

Os pacientes deste estudo partiram de um HOMA alto, que diminuiu após 4 a 6 meses, mostrando indiscutivelmente a relação entre peso e insulino resistência.

Em relação às glicemias, não estudamos sua relação com a função da célula Beta. Houve melhora dos níveis glicêmicos, inclusive no grupo diabético. A normoglicemia diminui o risco para DCV³⁶.

Além da insulino resistência como risco para DM 2 e DCV, a estes é somada a dislipidemia como um importante fator contribuinte. Existe, já comprovado por grandes estudos epidemiológicos, significante melhora nos níveis de triglicerídeos com a perda de peso. Em nossos pacientes, houve redução do colesterol total e dos triglicerídeos (TG) mas sem significância estatística, talvez, pelo tempo curto pós cirurgia. Em relação ao TG, existe, durante a diminuição de ingestão alimentar, um rápido declínio em seus valores, o que não ocorre com o colesterol que necessita de um tempo a mais para estabilizar-se. O mesmo aconteceu com o HDL que se elevou, mas, também com significância pouco relevante. É importante ressaltar que os pacientes não freqüentavam programas de exercícios físicos, sendo isto, talvez o responsável pela falta de significância dos dados obtidos em relação ao lipidograma. É certa a relação entre a obesidade e alteração do lipidograma, somando-se a isso a diminuição do HDL, que é um fator independente de risco para DCV³⁷. O estudo 4S colocou um fim na controvérsia entre colesterol como um fator de risco independente para DCV, mostrando que a diminuição dos níveis de colesterol reduziu o número de eventos coronarianos³³.

Baixos níveis de colesterol HDL estão associados com o aumento de 5 vezes no risco de DCV quando comparados a níveis normais de HDL associado ao colesterol total entre a 200 a 300 mg/dl. Um HDL menor ou igual a 35 mg/dl em ambos os sexos, tem risco aumentado em 3 vezes para eventos coronarianos em 6 anos³⁴ quando comparados com HDL > 35 mg/dl.

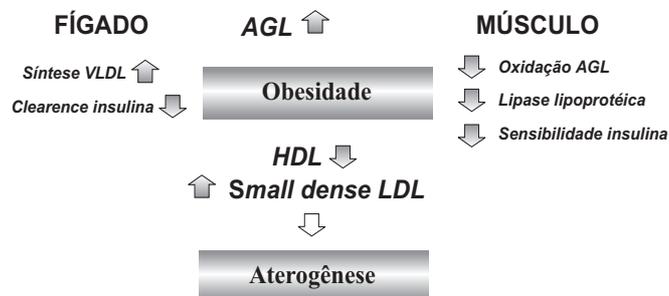
O triglicerídeo (TG) é um marcador de dano endotelial tanto pela geração de lipoproteínas mais densas e mais fáceis de serem oxidadas como pela ativação do fator VII da coagulação, que exerce ação negativa na fibrinólise. O aumento de produção hepática das VLDL (*very low dense lipoprotein*) em resposta a um aporte aumentado de ácido graxo, gera um defeito na lise dos TG, VLDL e dos quilomícrons por alteração na enzima lipase lipoprotéica já alterada pela ação da hiperinsulinemia³⁷. Os TG obtidos do metabolismo hepático aumentado, são mais difíceis de serem meta-bolizados ou armazenados. O aumento dos quilomícrons e dos VLDL remanescentes gera uma partícula densa facilmente oxidada e glicosilada chamada *small dense* colesterol que são altamente aterogênicas^{35, 36}.

As partículas *small dense* têm pobre afinidade de ligação pelo receptor hepático do LDL permanecendo na circulação por um período maior de tempo. Os macrófagos captam o *small dense* LDL, produzindo uma grande quantidade de radicais livres. Estas partículas tem baixo grau de resistência à oxidação resultando numa captação de colesterol mais aumentada ainda. Os macrófagos secretam fatores pró-inflamatórios como a proteína C reativa e outras moléculas pró-aterogênicas³⁵. Portanto por menos significativa que seja a queda de lipoproteínas haverá sem dúvida uma diminuição de risco para o paciente.

O colesterol não HDL (col não HDL) proposto como

a quantidade de lipoproteínas carreadoras de Apo B, densa e de alto poder aterogênico é obtido através da fórmula COLESTEROL TOTAL - HDL, cujos valores normais não devem ultrapassar de 160 mg/dl para indivíduos não diabéticos de 130 mg/dl para o diabético. A diminuição do col não HDL, provavelmente, é devida a melhora da IR e consequente diminuição da lipemia pós-prandial.

A figura 3 mostra o modelo proposto na alteração do lipidograma e sua relação com DCV.



Modelo proposto para a alteração do lipidograma no obeso e sua relação com DCV.

Adaptado Khaodiam L, Clin. Cornerstone 1999

Conclusão

A indicação da cirurgia bariátrica em pacientes com IMC > 40 Kg/m², ou em pacientes com IMC situados entre 35-40 Kg/m², mas com co-morbidades associadas, reduz os riscos para doenças de alta morbidade e mortalidade, como o *diabetes mellitus* e doenças cardiovasculares, ao diminuir a insulino resistência, um fator de risco independente para ambas as patologias. A importante perda de peso mostra a efetividade deste tipo de cirurgia em obesos com insulino resistência e dislipidemia. É imprescindível ressaltarmos que o critério de indicação deve seguir um protocolo, o que torna a indicação efetiva e segura, dando a estes pacientes uma qualidade melhor de vida.

Referências Bibliográficas

- 1- KHAODHIAN, L; MCCOWEN, K; BLACKBURN, G. Obesity and its Comorbid Conditions. **Clin Cornerstone**, 2(3): 17-31,1999.
- 2- PI-SUNYER, F. Medical Hazards of Obesity. **Ann Inter Med**, 119:655-60,1993.
- 3- FLEGAL, K.M.; CARROLL, M.D.; KUCZMARSKI, R.J.; JOHNSON, C.L. Overweight and Obesity in United States: Prevalence and Trend. **Int J Obes Relat Metab Disord**, 2:39-47, 1998.
- 4- EVERHART, J.; PETITT, D.; BENNETT, P.; KNOWEN, W. Duration Increases Incidence of NIDDM. **Diabetes**, 41: 235-240, 1992.
- 5- KING, H.; AUBERT, R.E.; HERMAN, W.T. Global Burden of Diabetes 1995-2025: Prevalence Numerical Estimates and Projections. **Diabetes Care**, 21:1414-1431, 1998.
- 6- National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical Guideline on the Identification Evolution and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report, Bethesda, Md: **National Institutes of Health**, 1998.
- 7- BRAY, G.A. Health Hazards Associated With Overweight In: Bray GA ed Contemporary Diagnosis and Management of Obesity PA: **Handbooks in Health Care**, 68-103, 1998.
- 8- CHAN, J.M.; RIMM, E.B.; COLDITZ, G.A.; STANPFER, M.J.; WILLET, W. Obesity, Fat Distribution and Weight Gain as Risk Factors for Clinical Diabetes in Men. **Diabetes Care**, 17:961-969, 1994.

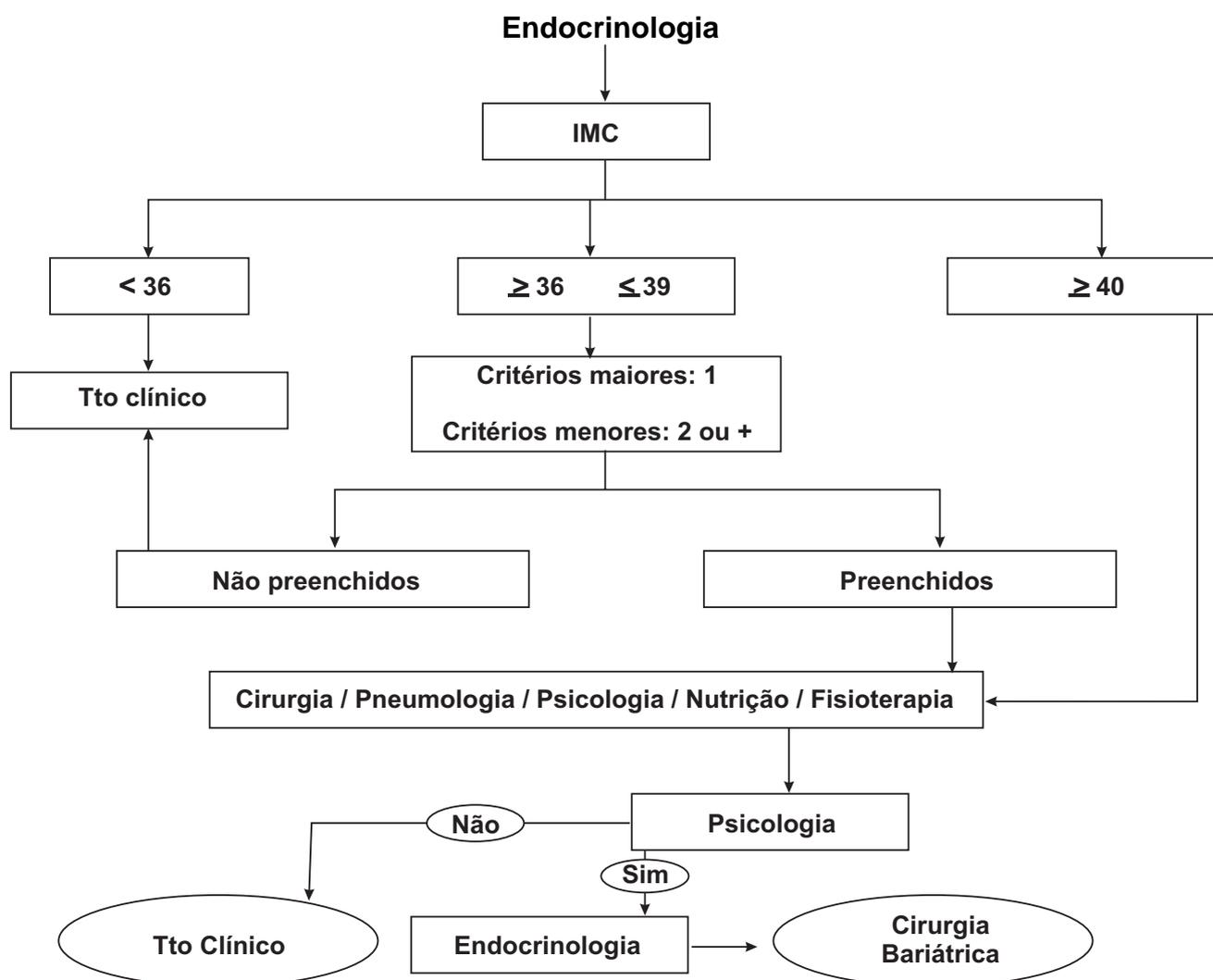
- 9- DIXON, J.B.; O'BRIEN PAUL. Health Outcomes of Severely Obese Type 2 Diabetic Subjects 1 Year After Laparoscopic Adjustable Gastric Banding. **Diabetes Care**, 25(2): 358-363, 2002.
- 10- KREMEN, S.J.; LINNER, J.H.; NELSON, C.H. An Experimental Evaluation on the Nutritional Importance of Proximal and Distal Small Intestine. **Ann Surg**, 140:439-48, 1954.
- 11- PAYNE, J.H.; DEWIND, L.T. Surgical Treatment of Obesity. **Am J Surg**, 118:141-7, 1969.
- 12- MASON, E.E. Vertical Banded Gastroplasty for Obesity. **Arch Surg**, 117:701-6, 1982.
- 13- KUZMAK, L.I. Gastric Banding. In: Deitel, M. **Surgery for the Morbidly Obese Patient**, Philadelphia, Lea e Fabinger, 415-59, 1989.
- 14- CAPELLA, R.F.; CAPELLA, J. Reducing Early Technical Complications in Gastric Bypass Surgery. **Obes Surg**, 7:149-57, 1997.
- 15- GARRIDO, Jr. A.B. Situações Especiais: Tratamento da Obesidade Mórbida. In: HALPERN, A et al. **Obesidade**, São Paulo Lemos Editorial. 1ª Edição, pp. 331-340.1998.
- 16- BOUCHARD, C; TREMBLAY, A; DESPRES, D.J. et al. The Response a Long-Term Over Feeding in Identical Twins **New Engl. J. Med**, 322:1477-82, 1990.
- 17- NEEL, J. Diabetes Mellitus a Thrifty Genotype Rendered Detrimental by Progress? **Ann J. Hum Genet**, 14:353-62, 1962.
- 18- BODEN, G. Pathogenesis of type 2 Diabetes Insulin Resistance. **Endocrinol Metab Clin**, 30(4) 801-815, 2001.
- 19- BODEN, G. Role of Fatty Acids in the Pathogenesis of Insulin Resistance and NIDDM. **Diabetes**, 46:3-10, 1997.
- 20- CONSIDINE, R.V; SINHA, M.K.; HEIMAN, M.L. et al. Serum Immunoreactive Leptine Concentrations in Normal Weight and Obese Humans. **New Engl. J. Med**, 334:292-295, 1996.
- 21- PORTE Jr, D.; SEELY, R.J.; WOOD, S.C. et al. Obesity Diabetes and Central Nervous System. **Diabetologia**, 41:863-81, 1998.
- 22- DRESNER, A; LAURENT, D; MARCUCCI, M. et al. Effects of Free Fatty Acids Associated on GlucoseTransport and IRS-1 Associated Phosphatidylinositol 3 kinase Activity. **J Clin Invest**, 103:253-259, 1999.
- 23- FERRANINI, E.; NATELI, A. et al. Insulin Resistance and Hypersecretion in Obesity. **J. Clin Invest**, 100: 1166-73, 1997.
- 24- AWINBURN, B.A; NYOMBA, B.L.; SAAD, M.F. et al. Insulin Resistance Associated with Lower Rates of Weight Gain in Pima Indians. **J. Clin Invest**, 88:168-173.
- 25- ALLINSON, D.B.; HESHKA, S. Is Obesity a Disease? **Intern J Obes**, 25: 1401-1404, 2001.
- 26- DOLBINS, R.L.; MCGARRY, J.D. Fatty Acids, Lipotoxicity and Insulin Secretion. **Diabetologia**, 42: 128-138, 1999.
- 27- REAVEN, G.M. Rob of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, 42:128-138, 1999.
- 28- BRAY, G. Obesidad. In: Institucion Internacional de Ciências pela Vida. **Conocientos Actuales Sobre Nutricion**, sexta edição, Whashington (DC): OPS, 1991.
- 29- MCAULEY, K.; WILLIAMS, S.; DUNCAN, A. Diagnosing Insulin Resistance in the General Population. **Diabetes Care**, 24:460-464, 2001.
- 30- LAAKSO, M. How Good Marker Is Insulin Level for Insulin Resistance? **Am J Epidemiol**, 137: 959-965, 1993.
- 31- BONORA, E.; TARGHER, G.; BONADONNA, R. et al. Homeostasis Model Assessment Closely Mirrors the Glucose Clamp Techinique in the Assessment of Insulin Sensivity. **Diabetes Care**, 23:57-63, 2000.

- 32- HAFFNER, S.M.; MIETTIEN, H.; STERN, M.P. The Homeostasis Model in the San Antonio Heart Study. **Diabetes Care**, 20:1087, 1996.
- 33- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized Trial of Cholesterol lowering 4444 Patients with Coronary Heart Disease: The Scanadinavian Simvastatin Survival Study (4S). **Lancet**, 344:1383, 1994.
- 34- MANNINEN, V.; TENKANEN, L.; KOSKINEN, P.; HUTTUNER, J.K.; MANTTARI, M. et al. Joint Effects of Serum Triglycerides and LDL Cholesterol and HDL Cholesterol Concentration on Coronary Heart Disease Risk in the Helsinki Heart Study Implications for Treatment. **Circulation**, 87: 37-47, 1992.
- 35- EHARA, D.; UEDA, M; MAMBO, T. et al. Elevated Levels of Oxidized Low Density Lipoprotein Show a Positive Relationship with the Severity of Acute Coronary Syndrome. **Circulation**, 103: 1955, 2001.
- 36- GORDON, T.; KANNEL, W.B.; CASTELLI, W.P.; DAWBER, T.R. Lipoprotein Cardiovascular Disease and Diabetes The Framingham Study. **Arch In Med**, 141(9): 1128-31, 1981.
- 37- SANTOMAURO, A.; BODEN, G.; SILVA, M. et al. Overnight Lowering of Free Fatty Acids with Acipmox Improves Insulin Resistance and Glucose Tolerance in Obese Diabetic and Non Diabetic Subjects. **Diabetes**, 48: 1836-41, 1999.

Anexo 1

SERVIÇO DE OBESIDADE SOBESI - HUEC

PROTOCOLO



CRITÉRIOS MAIORES: 1 critério

- 1 - Diabetes Mellitus sem controle
- 2 - Hipertensão Arterial Sistêmica severa
- 3 - Dislipidemia com hx familiar de Infarto Agudo do Miocárdio precoce
- 4 - Apnéia do sono

5 - Artrose grave

6 - Hérnia de disco

7 - Vários tratamentos anteriores para obesidade

8 - Obesidade tipo andróide: cintura \geq 100 cm no homem
 \geq 88 cm na mulher

9 - Insuficiência Coronariana compensada

CRITÉRIOS MENORES: 2 ou mais critérios

- 1 - Dislipidemia: TG \uparrow , Colesterol \uparrow , HDL < 35 - sem resultado com tratamento farmacológico
- 2 - Hipertensão Arterial Sistêmica
- 3 - Diabetes Mellitus
- 4 - Hiperuricemia: Difícil controle com tratamento farmacológico

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 1 - HIV
- 2 - Etilismo
- 3 - Alterações psíquicas graves

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Eletrocardiograma
 Ecocardiograma
 Rx de Tórax
 Espirometria
 Endoscopia Digestiva Alta
 Ecografia de abdome

EXAMES	PRÉ Op	PÓS 30 dias	90 dias 3 meses	180 dias 6 meses	270 dias 9 meses	1 ano
VG %						
Hb						
Leucócitos						
Plaquetas						
Na						
K						
Creatinina mg/dl						
Uréia mg/dl						
Glicemia de Jejum						
Glicemia pós 75g						
Insulinemia de J						
Gama GT						
AST						
ALT						
CT						
TG						
HDL						
COL não HDL						
Triglicédeos						
*Cortisol L U						
*Cortisol -1mg Dexa						
TSH						
T4						
Anticorpo antiperoxidase						
Coagulograma						
LDL						
Microalbuminúria						
HOMA						
Ferro sérico						
Transferrina						
Albumina						
Capacidade de transporte						
Hemograma outros						
Complexo B						
Fibrinogênio						
Proteína C reativa						
Cálcio urinário	X	X		X	X	X

* suspeita-de Síndrome de Cushing.

ENDOCRINOLOGIA EXPERIMENTAL

ARTIGO ORIGINAL

REGULAÇÃO DA INSULINEMIA EM RATOS OBESOS

SABRINA GRASSIOLLI¹
FLÁVIO ANDRADE FRANCISCO²
ROSANA TORREZAN³
PAULO CEZAR DE FREITAS MATHIAS⁴
SANDRA LUCINEI BALBO⁵

Palavras Chave: obesidade, hiperinsulinemia, glicose, secreção de insulina
Key Words: obesity, hyperinsulinemia, glucose, insulin secretion

Resumo

A obesidade vem atingindo proporções epidêmicas em todo o mundo, aumentando o risco para o desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas, como o diabetes do tipo II. Hiperinsulinemia e resistência à insulina são características comuns da obesidade. A secreção de insulina pelas células beta pancreáticas é um dos mais importantes reguladores da homeostase glicêmica. Nosso objetivo foi estudar o controle da glicemia de ratos obesos, obtidos pelo tratamento neonatal com L-glutamato monossódico (MSG), através do teste de tolerância à glicose intravenosa (ivGTT). Também foi avaliada a secreção de insulina em ilhotas pancreáticas isoladas dos animais, estimuladas por glicose. O aumento do índice de Lee [peso corporal^{1/3}(g)/comprimento naso-anal (cm) x 1000] e peso da gordura periepídídima mostraram que o tratamento com MSG provocou obesidade nos ratos com 90 dias de idade. Os ratos obesos, apesar da normoglicemia, apresentaram hiperinsulinemia de jejum. Durante o ivGTT, os animais obesos mostraram intolerância à glicose e hiperinsulinemia. O cálculo do índice insulínogênico [área da insulinemia/área da glicemia ($\Delta I/\Delta G$)], foi duas vezes maior do que nos animais magros. As ilhotas pancreáticas mostraram uma curva dose dependente de secreção de insulina, quando estimuladas por glicose; todavia as ilhotas isoladas dos ratos obesos foram mais responsivas à glicose. Os resultados sugerem que a obesidade induzida por MSG é acompanhada por hiperinsulinemia e resistência periférica à insulina. A hiperinsulinemia presente nos animais pode ser parcialmente atribuída a maior responsividade das ilhotas pancreáticas deles à glicose. A hiperinsulinemia dos animais obesos pode ser responsável pelo desenvolvimento da resistência periférica à insulina.

Abstract

Postnatal administration of monosodium L-glutamate (MSG) induces obesity, hyperinsulinemia and tissue insulin resistance in rodents. We therefore investigated the insulinemia and glycemia during the intravenous glucose tolerance test (ivGTT) in MSG-treated rats. Insulin release from isolated islets was also measured in incubations with different glucose concentrations. MSG-treatment caused obesity as showed by increase on Lee index [body weight (g)^{1/3}/nasal-anal length (cm) x 1000] and by increase weight of epididymal fat pad. In fasting obese-MSG animals normoglycemia was observed, even though associated with hyperinsulinemia. Glucose intolerance and high insulinemia were observed in obese-MSG rats during ivGTT. Insulinogenic

index (Δ glycemia/ Δ insulinemia) calculated from ivGTT data was 2 fold higher in MSG-rats when compared to control. Glucose-induced insulin secretion from isolated islets was increased on MSG-treated rats compared to controls. Our results indicate that neonatal treatment with MSG provokes obesity which leads B-pancreatic cells to respond improperly to glucose. Those changes are responsible, at least in part, for the observed hyperinsulinemia and insulin resistance in MSG-obese rats, and could be involved on the onset of obesity.

Introdução

A regulação do balanço energético é de grande complexidade, envolvendo influências genéticas, hormonais, neurais, comportamentais e sociais. O sobrepeso e a obesidade vêm atingindo proporções epidêmicas em todo o mundo, tendo não apenas um impacto psicológico, mas também resultando em aumentado fator de risco para o desenvolvimento de numerosas doenças crônicas, algumas vezes, fatais. Dentre estas doenças, destacam-se as cardiovasculares e diabetes¹⁷.

A manutenção de níveis adequados de nutrientes circulantes, em especial a glicose, é fundamental para a sobrevivência dos mamíferos. Apesar de muitos fatores fisiológicos estarem envolvidos na manutenção da normoglicemia, a secreção de insulina pelas células β pancreáticas é um dos mais importantes moduladores desta homeostase^{9, 10, 23}.

Os efeitos da insulina sobre a homeostase glicêmica têm dois maiores componentes: a estimulação da entrada de glicose periférica e a supressão da liberação de glicose hepática, estando ambos alterados na obesidade¹.

Humanos obesos e também modelos experimentais de obesidade apresentam características comuns, dentre as quais se destacam a hiperinsulinemia e a resistência à insulina²⁷.

A obesidade induzida pelo tratamento neonatal com glutamato monossódico (MSG) é uma síndrome muito complexa. Os distúrbios metabólicos são caracterizados por obesidade, hipofagia e hiperinsulinemia^{16, 18}.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar o controle da homeostase glicêmica em ratos obesos - MSG.

MATERIAL E MÉTODOS

Ratos Wistar receberam injeções intradérmicas na região cervical de MSG (4mg/g de peso corporal), durante os 5 primeiros dias de vida. Os animais controles (CON) receberam salina¹⁶. Aos 90 dias de vida, os animais foram usados para os protocolos experimentais. **Obesidade:** Avaliamos a obesidade pelo cálculo do Índice de Lee peso

1- Bióloga, Mestre em Biologia Celular - UEM

2- Estudante de Biologia, Bolsista de Iniciação Científica - PIBIC/CNPq - UEM

3- Doutoranda de Fisiologia Humana - ICB - USP

4- Biólogo, Professor de Biologia Celular do Curso de Medicina - UEM

5- Bióloga, Doutora em Biologia Celular, Professora de Fisiologia do Curso de Medicina-UNIOESTE
e-mail: pmathias@uem.br

corporal^{1/3} (g)/comprimento nãso-anal (cm) x 1000] e peso das gorduras periepididimal¹⁶. Foram usados 12 animais para cada grupo. **Teste de tolerância à glicose intravenoso (ivGTT)** : Oito animais para cada grupo foram utilizados para o implante de um catéter de silicone na veia jugular direita e, após 12 horas de jejum, foram submetidos a infusão de glicose (1g/Kg de peso corporal). As coletas de sangue foram feitas nos tempos 0 – basal (antes da infusão) e aos 5, 15, 30 e 60 minutos após³. As amostras de sangue foram utilizadas para as dosagens da glicemia plasmática (glicose-oxidase- peroxidase)⁴ e da insulina (radioimunoensaio)²⁰. Avaliamos indiretamente a resistência à insulina pelo cálculo do Índice Insulinogênico [área da insulinemia (pmol/l)/área da glicemia (mmol/l) ($\Delta I/\Delta G$)]¹⁵. **Secreção de insulina:** Ilhotas pancreáticas foram isoladas pela técnica da colagenase e incubadas em diferentes concentrações de glicose (5,6; 8,3 e 16,7 mM) em solução tampão Krebs-Ringer. Grupos de 4 ilhotas foram utilizadas. As alíquotas das incubações foram utilizadas para dosagem de insulina por radioimunoensaio.

Análise dos Resultados: Os resultados são expressos como média ± erro padrão da média (EPM). A análise estatística foi feita pelo Teste t de Student's. P<0,05 foi adotado como critério de significância.

RESULTADOS

O tratamento neonatal com MSG foi eficiente em induzir obesidade, como indicado pelo maior índice de Lee e peso das gorduras periepididimal (tabela1). Animais MSG-obesos são hiperinsulinêmicos no jejum, entretanto apresentam níveis normais de glicose no plasma (tabela 1).

	CON (n=12)	MSG
Índice de Lee	310,00 ± 2,00	335,00 ± 2,00*
Gordura periepididimal (g)	2,45 ± 0,11	5,33 ± 0,18*
Insulinemia de jejum (nmol/l)	0,88 ± 0,12	2,51 ± 0,30*
Glicemia de jejum (mmol/l)	5,99 ± 0,22	5,68 ± 0,24

Tabela 1. Efeito do tratamento neonatal com MSG em ratos aos 90 dias de vida.

Como mostra a figura 1 (painel inferior), ambos os grupos responderam a infusão de glicose, aumentando sua glicemia nos tempos 5 e 15 minutos e retornando a glicemia basal aos 30 minutos. Todavia, o aumento da glicemia foi significativamente maior no grupo obeso-MSG nos tempos 5 e 15 minutos em relação aos CON. A análise da área sob a curva glicêmica durante os 60 minutos evidencia este resultado, sendo 17% maior nos animais obesos-MSG, quando comparados aos CON (tabela 2). A insulinemia seguiu o mesmo perfil da glicemia, aumentando no tempo 5, mas retornando ao basal aos 30 minutos em ambos os grupos (Figura 1-painel superior). No entanto, os níveis de insulina foram significativamente maiores no grupo obeso em todos os pontos do ivGTT, quando comparados ao grupo CON. Este resultado é claramente evidenciado na tabela 2, em que a área sob a curva insulinêmica foi 179% maior nos obesos, quando comparados aos magros. As diferenças na glicemia e insulinemia entre os grupos são refletidas no $\Delta I/\Delta G$, o qual foi 95% maior nos animais obesos, quando comparado aos CON (tabela 2).

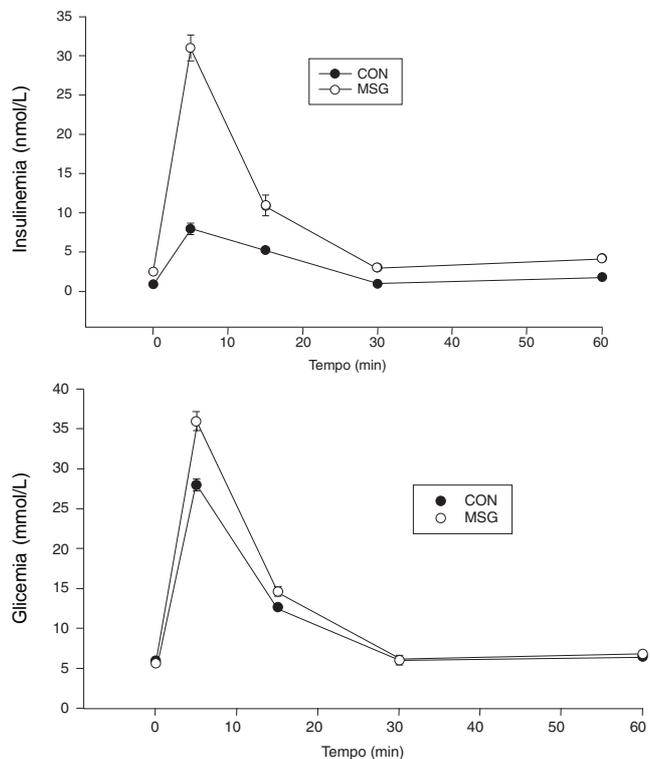


Figura 1. Insulinemia e Glicemia durante o ivGTT.

Foram usados 8 animais para realizar o ivGTT de acordo com o protocolos descritos nos Métodos. O painel superior mostra a insulinemia e o painel inferior apresenta a glicemia de animais obesos-MSG comparado aos CON. Cada ponto representa média ± EPM.

	CON (n=8)	MSG(n=8)
Glicemia (mmol/l)	601,52 ± 6,99	703,79 ± 19,61*
Insulinemia (nmol/l)	181,30 ± 9,78	506,22 ± 26,43*
Índice Insulinogênico ($\Delta I/\Delta G$)	491,04 ± 13,66	959,02 ± 13,23*

Tabela 2. Área sob a curva glicêmica e insulinêmica em ratos MSG – obesos aos 90 dias. Os dados representam a média seguida do EPM. Tanto a glicemia como a insulinemia representam o cálculo da área total sob a curva obtida durante o ivGTT. O cálculo do índice insulinogênico foi obtido considerando os dados da insulinemia em pmol/l e da glicemia em mmol/l.

Como mostra a figura 2, ambos os grupos responderam de maneira dose-dependente ao aumento na concentração de glicose, porém as ilhotas pancreáticas dos animais obesos-MSG foram mais responsivas à glicose.

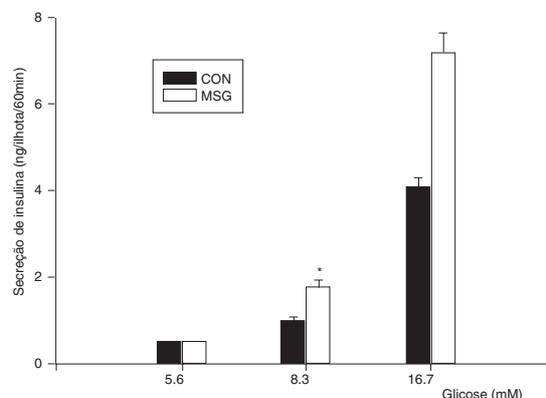


Figura 2. Secreção de insulina em ilhotas pancreáticas isoladas estimuladas com glicose. Cada barra representa a média da secreção de insulina em 20 incubações com ilhotas pancreáticas, isoladas pela colagenase, de 12 ratos CON e 12 ratos obesos – MSG. Cada incubação foi realizada com um conjunto de 4 ilhotas. As linhas sobre as barras representam o EPM. * P<0,05.

DISCUÇÃO

Desde a década de 60, o tratamento neonatal com MSG vem sendo utilizado para induzir obesidade em roedores²². A literatura tem vastamente demonstrado que a administração neonatal de MSG induz lesões no hipotálamo, atingindo preferencialmente o núcleo arqueado (ARC)¹³. O ARC é o local de síntese do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH). Por esta razão, animais MSG-obesos apresentam níveis reduzidos circulantes do hormônio do crescimento (GH)¹⁹. O GH é conhecido por sua atividade lipolítica⁸, portanto sua diminuição contribui para o acúmulo de gordura no tecido adiposo destes animais. Embora animais obesos MSG apresentem altos níveis de leptina circulante, o número de receptores para leptina está diminuído no ARC⁶. Ao contrário de outros modelos de obesidade, animais MSG são hipofágicos, provavelmente pela reduzida produção de neuropeptídeo Y (NPY). O NPY estimula a ingestão alimentar, sendo sintetizado principalmente no ARC¹². Hiperinsulinemia é uma característica comum da obesidade, tanto em humanos como em animais⁵. Animais com lesão no hipotálamo ventromedial (VMH) e modelos geneticamente obesos (ratos Zucker-fa/fa e camundongos ob/ob) desenvolvem hiperinsulinemia e obesidade²⁵. Alterações no SNA parecem contribuir para evolução da hiperinsulinemia na obesidade. Consistente com esta hipótese, a estimulação elétrica do vago para o pâncreas *in vivo* potencia a secreção de insulina em maior grau nos animais obesos do que em suas matrizes magras²⁴. Nossos animais apresentaram hiperinsulinemia de jejum, porém ao contrário da maioria dos modelos de obesidade, eles são normoglicêmicos. Hiperinsulinemia e normoglicemia aumentam a possibilidade de resistência aos efeitos da insulina em tecidos periféricos. A insulina é um potente estimulador da lipogênese. A lipogênese está aumentada nos adipócitos de animais MSG^{18,21}. A vagotomia reduz drasticamente a obesidade no modelo MSG, além de reestabelecer a insulinemia². Nossos resultados mostraram também intolerância à glicose nos ratos adultos obesos-MSG e maior índice insulínogênico do que os animais controles. Indiretamente, esses últimos dados indicam que os ratos obesos-MSG são resistentes à ação da insulina, confirmando dados já publicados¹¹. A literatura também mostra que nos estados de resistência à insulina, tanto a quantidade quanto a função dos transportadores de glicose (GLUT4), parecem estar diminuídos⁷. Ratos obesos-MSG apresentam redução dos GLUT4 em alguns tecidos, como músculo e tecido adiposo marrom¹⁸. A hiperinsulinemia encontrada durante o ivGTT pode ser parcialmente atribuída a alterações nos mecanismos que controlam a secreção de insulina nestes animais. A maior responsividade à glicose encontrada nas ilhotas pancreáticas dos animais obesos-MSG corrobora com esta hipótese. Segundo a literatura, alterações no circuito autonômico neural para as ilhotas, normalmente encontrado nos modelos de obesidade experimental, podem induzir mudanças no metabolismo da glicose das células β -pancreáticas, além de modular sua responsividade a neurotransmissores²⁶. A dificuldade em reestabelecer a homeostase glicêmica deve também ser atribuída a resistência à insulina. Em todos os modelos de obesidade, encontram-se anormalidades celulares pós-receptor desenvolvidas durante o curso da resistência à insulina, em adição a uma diminuição no número de receptores para insulina, durante as fases iniciais do desenvolvimento da obesidade¹⁴. Em animais adultos obesos-MSG, encontram-se reduzidos o número e a afinidade dos receptores para insulina no fígado, tecido muscular e adiposo¹⁸.

Conclusão

A hiperinsulinemia observada em animais obesos, obtidos pelo tratamento neonatal com MSG, assim como em outros modelos experimentais de obesidade, está associada a maior secreção de insulina de suas células β -pancreáticas. A resistência dos tecidos periféricos à insulina pode ser causada pelo quadro hiperinsulinêmico desenvolvido pelos ratos obesos.

Referências Bibliográficas

- 1- AHREN, B. & SCHEURINK, A.J. Marked hyperleptinemia after high-fat diet associated with severe glucose intolerance in mice. **Eur J Endocrinol**, 139: 461-7. 1998.
- 2- BALBO, S.L.; BONFLEUR, M.L.; CARNEIRO, E.M.; AMARAL, M.E.C.D.; FILIPUTTI, E. & MATHIAS, P.C.F. Parasympathetic activity changes insulin response to glucose and neurotransmitters. **Diabetes and Metabolism, in press**, 2002.
- 3- BARBOSA, F.B.; MEDINA, A.R.; BALBO, S.L. & DE FREITAS MATHIAS, P.C. Low protein diets administered to lactating rats affect in a time-dependent manner the development of young. **Res Commun Mol Pathol Pharmacol**, 106: 63-76, 1999.
- 4- BERGMAYER, H. & BERNT, E. Determination of glucose with glucose oxidase and peroxidase. **In Methods of enzymatic analysis**, ed Chemie, W. pp. 1105,1212,1974.
- 5- BRAY, G.A. & YORK, D.A. The MONA LISA hypothesis in the time of leptin. **Recent Prog Horm Res**, 53: 95-117,1998.
- 6- DAWSON, R.; PELLEYMOUNTER, M.A.; MILLARD, W.J.; LIU, S. & EPPLER, B. Attenuation of leptin-mediated effects by monosodium glutamate-induced arcuate nucleus damage. **Am J Physiol**, 273: E202-6, 1997.
- 7- FABRES-MACHADO, U. & SAITO, M. The effect of adipose cell size on the measurement of GLUT 4 in white adipose tissue of obese mice. **Braz J Med Biol Res**, 28: 369-76, 1995.
- 8- HEFFERNAN, M.; SUMMERS, R.J.; THORBURN, A.; OGRU, E.; GIANELLO, R.; JIANG, W.J. & NG, F.M. The effects of human GH and its lipolytic fragment (AOD9604) on lipid metabolism following chronic treatment in obese mice and beta(3)-AR knock-out mice. **Endocrinology**, 142: 5182-9, 2001.
- 9- HENQUIN, J.C. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. **Diabetes**, 49: 1751-60, 2000.
- 10- HENQUIN, J.C.; ANELLO, M. & SATO, Y. ATP-dependent potassium channels and insulin secretion: essential but not sufficient role. **Journ Annu Diabetol Hotel Dieu**, 13-24, 2000.
- 11- HIRATA, A.E.; ANDRADE, I.S.; VASKEVICIUS, P. & DOLNIKOFF, M.S. Monosodium glutamate (MSG)-obese rats develop glucose intolerance and insulin resistance to peripheral glucose uptake. **Braz J Med Biol Res**, 30: 671-4, 1997.
- 12- HOLLOPETER, G.; ERICKSON, J.C. & PALMITER, R.D. Role of neuropeptide Y in diet-, chemical- and genetic-induced obesity of mice. **Int J Obes Relat Metab Disord**, 22: 506-12, 1998.
- 13- HOLZWARTH-MCBRIDE, M.A.; SLADEK, J.R.JR. & KNIGGE, K.M. Monosodium glutamate induced lesions of the arcuate nucleus. II. Fluorescence histochemistry of catecholamines. **Anat Rec**, 186: 197-205, 1976.
- 14- HOTAMISLIGIL, G.S.; SHARGILL, N.S. & SPIEGELMAN, B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science**, 259 :87-91, 1993.

- 15- LEON-QUINTO, T.; MAGNAN, C. & PORTHA, B. Altered activity of the autonomous nervous system as a determinant of the impaired beta-cell secretory response after protein-energy restriction in the rat. **Endocrinology**, 139: 3382-9, 1998.
- 16- BALBO, S. L.; GRAVENA, C; BONFLEUR, M.L. & DE FREITAS MATHIAS, P.C. Insulin secretion and acetylcholinesterase activity in monosodium l - glutamate-induced obese mice. **Horm Res**, 54: 186-91, 2000.
- 17- LUSTIG, R.H. The neuroendocrinology of obesity. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 30: 765-85, 2001.
- 18- MACHO, L; FICKOVA, M; JEZOVA & ZORAD, S. Late effects of postnatal administration of monosodium glutamate on insulin action in adult rats. **Physiol Res**, 49: S79-85, 2000.
- 19- MAITER, D; UNDERWOOD, L.E; MARTIN, J.B. & KOENIG, J.I. Neonatal treatment with monosodium glutamate: effects of prolonged growth hormone (GH)-releasing hormone deficiency on pulsatile GH secretion and growth in female rats. **Endocrinology**, 128: 1100-6, 1991.
- 20- MATHIAS, P.C; CARPINELLI, A.R; BILLAUDEL, B; GARCIA-MORALES, P; VALVERDE, I. & MALAISSE, W.J. Cholinergic stimulation of ion fluxes in pancreatic islets. **Biochem Pharmacol**, 34: 3451-7, 1985.
- 21- NASCIMENTO CURI, C.M; MARMO, M.R; EGAMI, M; RIBEIRO, E.B; ANDRADE, I.S. & DOLNIKOFF, M.S. Effect of monosodium glutamate treatment during neonatal development on lipogenesis rate and lipoprotein lipase activity in adult rats. **Biochem Int**, 24: 927-35, 1991.
- 22- OLNEY, J.W. Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. **Science**, 164: 719-21, 1969.
- 23- RAVIER, M.A; ETO, K; JONKERS, F.C; NENQUIN, M; KADOWAKI, T. & HENQUIN, J.C. The oscillatory behavior of pancreatic islets from mice with mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase knockout. **J Biol Chem**, 275: 1587-93, 2000.
- 24- ROHNER-JEANRENAUD, F; HOCHSTRASSER, A.C. & JEANRENAUD, B. Hyperinsulinemia of preobese and obese fa/fa rats is partly vagus nerve mediated. **Am J Physiol**, 244 E317-22, 1983.
- 25- ROHNER-JEANRENAUD, F. & JEANRENAUD, B. Interactions between the central nervous system, the endocrine pancreas and metabolism. **Ann Endocrinol (Paris)**, 48: 400-6, 1987.
- 26- SMITH, F.J. & CAMPFIELD, L.A. Pancreatic adaptation in VMH obesity: in vivo compensatory response to altered neural input. **Am J Physiol**, 251: R70-6, 1986.
- 27- STEFFENS, A.B; SCHEURINK, A.J; LUITEN, P.G. & BOHUS, B. Hypothalamic food intake regulating areas are involved in the homeostasis of blood glucose and plasma FFA levels. **Physiol Behav**, 44: 581-9, 1988.

ENDOCRINOLOGIA EXPERIMENTAL

ARTIGO ORIGINAL

DESNUTRIÇÃO PROTÉICA PERINATAL PROVOCA ALTERAÇÕES NA SECREÇÃO DE INSULINA

VIVIANE MARGARETH SCANTAMBURLO¹

ANIELA TRESOLDI²

FERNANDO S. SIMÕES²

JULIANA H. SANTOS²

CLARICE GRAVENA³

SANDRA L. BALBO⁴

SABRINA GRASSIOLI⁵

JOÃO C. MIGUEL⁶

EVERARDO M. CARNEIRO⁷

PAULO C. F. MATHIAS⁸

Palavras Chave: desnutrição, lactação, hipoinsulinemia, intolerância à glicose, secreção de insulina

Key Words: lactation, hypoinsulinemia, glucose intolerance, insulin secretion

Resumo

A desnutrição protéica precoce figura como uma etiologia do diabetes do tipo 2. Em roedores a desnutrição protéica durante a gestação e/ou lactação, provoca alterações na função pancreática endócrina que podem originar mudanças na homeostasia metabólica. Nosso objetivo foi estudar o controle glicêmico de ratos Wistar adultos cujas mães receberam uma dieta com apenas 4% de proteínas durante os primeiros 14 dias da lactação, os controles receberam dieta contendo 23% de proteínas. Aos 81 dias de vida, os ratos foram sacrificados para a obtenção das ilhotas pancreáticas pela técnica da colagenase. As ilhotas foram incubadas por 60 min. em presença de glicose. A insulina liberada foi avaliada pelo método do radioimunoensaio. Animais de outro lote foram submetidos ao teste de tolerância à glicose intravenoso (ivGTT). Do plasma colhido antes e durante o ivGTT, a glicemia foi determinada pelo método da glicose oxidase e a insulinemia por radioimunoensaio. O tratamento provocou redução no peso corporal e no peso da gordura periepídídima, porém não houve alteração no índice de Lee. A insulinemia de jejum e durante o ivGTT foi menor nos animais tratados. Embora normoglicêmicos no jejum, esses animais mostraram intolerância à glicose. As ilhotas dos ratos tratados secretaram menos insulina comparado aos controles. Os resultados sugerem que a desnutrição perinatal provoca de maneira irreversível redução na capacidade secretória das ilhotas isoladas dos ratos adultos frente a glicose. A redução na secreção hormonal deve estar relacionada a hipoinsulinemia observada nesses animais, todavia a ação da insulina no tecido periférico é mais eficiente.

Abstract

The premature protein undernutrition is one of the etiologies of diabetes type 2. In rodents, the low protein intake during pregnancy and/or lactation, produce changes in the endocrine pancreatic function which can lead to changes in metabolic homeostasis. Our objective was to study the glycemic control in adult Wistar rats whose mothers were submitted to a 4% protein diet during the first 14 days of lactation. Mothers from control animals received a 23% protein diet. The rats were sacrificed at 81 days for islet isolation using the collagenase

technique. The islets were incubated for 60 min in the presence of glucose. The released insulin was quantified by radioimmunoassay. A different batch of animals was submitted to the intravenous glucose tolerance test (ivGTT). Glycemia, using the glucose oxidase method, and insulinemia, using the radioimmunoassay were evaluated from the collected plasma before and during the ivGTT. The undernutrition treatment induced a reduction in body weight and periepídídima fat weight, but did not change the Lee index. The fast insulinemia and during ivGTT was lower on treated animals. Even though normoglycemic during fast, the treated animals showed glucose intolerance. The islets of treated rats secreted less insulin when compared to controls. The results suggest that the perinatal protein restriction reduces irreversibly the ability of adult rat isolated islets to respond to glucose. The reduction in hormone secretion may be involved on the hypoinsulinemia observed on those animals, even though the insulin action on tissues is more efficient.

Introdução

A desnutrição protéica engloba uma ampla variedade de situações clínicas cuja gravidade é variável. Em crianças, a desnutrição protéica afeta todos os sistemas e órgãos. Nenhuma das funções até agora estudadas nessas crianças tem se mostrado normal. Sugere-se que todos os processos do organismo entram em uma redução funcional adaptativa, como estratégia para garantir a sobrevivência. Entre as alterações encontradas no sistema hormonal dessas crianças, destaca-se os reduzidos níveis de insulina e IGF-1.¹

O estabelecimento de ligações causais entre nutrição e doenças crônicas como as cardiovasculares, hipertensão e diabetes tem sido difícil, uma vez que estas fisiopatologias têm sempre causas múltiplas e manifestações tardias. Todavia, os fatores nutricionais quando não são os responsáveis diretos pela doença são, no mínimo, potencializadores. Estudos epidemiológicos sugerem que o Diabetes Mellitus do tipo 2 seja tão prevalente em populações desnutridas quanto em obesas. Além disso, a desnutrição precoce (gestação e/ou lactação) parece estar associada a obesidade na vida adulta.²

Em decorrência das modificações na performance lactacional de ratos^{3,4,5,6}, a desnutrição protéica nesta fase

1- Estudante de Medicina, Bolsista de Iniciação Científica - CNPq - UEM

2- Estudante de Medicina - UEM

3- Bióloga, Doutoranda em Fisiologia - ICB - USP, Bolsista da CAPES

4- Doutora em Biologia Celular, Professora de Fisiologia de Medicina - UNIOESTE

5- Bióloga, Mestre em Biologia Celular - UEM

6- Doutorando em Fisiologia - ICB - USP, Bolsista da CAPES

7- Professor Adjunto de Fisiologia da UNICAMP - SP

8- Professor Titular de Biologia Celular - DBC - UEM

e-mail:pmathias@uem.br

promove alterações metabólicas e estruturais irreversíveis nos filhotes, mesmo após uma reabilitação nutricional prolongada⁷.

Além do Sistema Nervoso Central⁸, o pâncreas endócrino é um importante alvo da desnutrição protéica em fases precoces da vida, já que durante a gestação e a lactação as células β pancreáticas estão em intensa proliferação e diferenciação⁹. Animais desnutridos perinatalmente apresentam déficit na secreção de insulina em relação aos animais normais, o que é irreversível até a fase adulta sugerindo que a desnutrição protéica precoce possa predispor ao diabetes¹⁰. Apesar dos reduzidos níveis plasmáticos de insulina, um estudo mostrou que a glicemia desses animais pode apresentar-se inalterada ou até diminuída¹¹. O presente trabalho tem por objetivo avaliar o efeito da desnutrição protéica perinatal sobre a homeostase glicêmica e a secreção de insulina *in vitro* de ratos Wistar adultos.

MATERIAL MÉTODOS

A desnutrição durante a lactação: o modelo experimental utilizado constituiu-se na indução de uma desnutrição protéica durante parte da lactação dos filhotes¹². Mães de ratos Wistar machos receberam durante os 14 primeiros dias de lactação dietas isocalóricas contendo 4% (Tratado) ou 23% (Controle) de proteínas. Após este período, receberam dieta comercial (Nuvital-Curitiba-PR-Brazil) com 23% de proteínas. O desmame foi realizado aos 21 dias de idade. A composição das dietas é mostrada nas tabelas 1, 2 e 3¹¹. Nos ratos de 81 dias de idade (n=10 para cada grupo), foram avaliados o peso corporal, o comprimento naso-anal (CNA), peso das gorduras periepídimal e o índice de Lee (peso corporal^{1/3} (g)/comprimento naso-anal (cm) x 1000). O índice de Lee, que é usado para roedores, é comparado ao índice de massa corporal empregado em humanos para avaliar o acúmulo de gordura. **Teste de tolerância à glicose intravenoso (ivGTT):** aos 81 dias de idade, os animais receberam o implante de uma cânula de silicone na veia jugular externa direita e após 12 horas de jejum foram submetidos a infusão de glicose (1g/kg de peso corporal) sem qualquer tipo de anestesia. As coletas de sangue foram feitas nos tempos 0 (antes da infusão) e aos 5, 15, 30 e 60 minutos após a infusão. As amostras foram utilizadas para as dosagens da glicemia através do método da glicose-oxidase¹³ e da insulinemia através do radioimunoensaio¹⁴. Os resultados do ivGTT foram posteriormente utilizados para o cálculo do índice insulínogênico, como uma medida indireta da resistência a insulina, feito a partir do incremento da área insulínêmica (ΔI em pmol/l)/incremento da área glicêmica (ΔG em mmol/l) durante os 60 minutos do teste. **Secreção de Insulina:** Ilhotas pancreáticas foram isoladas pela técnica da collagenase¹⁵. Grupos de 4 ilhotas foram então incubadas em 0,5 ml de solução de Krebs-Ringer com diferentes concentrações de glicose (2,8; 5,6; 8,3; 11,1; 16,7 e 20,0 mM) durante 60 minutos. Aliquotas das incubações foram utilizadas para a dosagem de insulina por radioimunoensaio¹⁴. **Análise dos Resultados:** As análises estatísticas foram feitas pelo teste t de Student, sendo os resultados expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). $P < 0,05$ foi adotado como critério de significância.

COMPONENTES (g)	DIETA HIPOPROTÉICA 4%
SACAROSE	20,00
AMIDO DE MILHO	64,25
CASEÍNA	4,55
MISTURA DE SAIS	3,20
SOLUÇÃO VITAMÍNICA	1,60
ÓLEO DE SOJA	4,80
ÓLEO DE FÍGADO DE BACALHAU	1,60

Tabela 1: Composição da dieta utilizada no tratamento, para cada 100g de dieta.

COMPONENTES	g/Kg de mistura
Vitamina A	2000(IU)
Vitamina D	200(IU)
Vitamina E	10(IU)
Menadionina	0,500
Colina	400,00
Ácido p-aminobenzóico	10,000
Inositol	10,000
Niacina	4,000
Pantotenato de Cálcio	4,000
Riboflavina	0,800
Tiamina.HCl	0,500
Piridoxina.HCl	0,500
Ácido Fólico	0,200
Biotina	0,040
Vitamina B ₁₂	0,003
Sacarose para completar 1000g	

Tabela 2: Mistura de vitaminas em gramas para 1000g de mistura.

COMPONENTES	g/Kg de mistura
CaCO ₃	271,870
K ₂ HPO ₄	380,375
CaHPO ₄ ·H ₂ O	87,500
MgSO ₄	93,750
NaCl	153,125
Fe(C ₆ H ₅ O ₇) ₂ ·6H ₂ O	6,250
KI	0,625
MnSO ₄ ·4H ₂ O	0,625
ZnCl ₂	0,281
CuSO ₄ ·2H ₂ O	0,281

Tabela 3: Mistura de Sais Minerais em gramas para 1000g de mistura.

RESULTADOS

A desnutrição protéica perinatal alterou significativamente o desenvolvimento do animal, refletindo no rato adulto, menores valores de peso corporal, CNA e peso das gorduras periepídimal quando comparado com os controles, como mostra a tabela 4. Todavia não houve alteração do índice de Lee.

Os animais tratados são hipoinsulinêmicos no jejum, no entanto, apresentam níveis normais de glicemia plasmática em relação ao grupo controle (tabela 4).

	CONTROLE (n=10)	DESNUTRIDO (n=10)
Peso corporal (g)	364,31 \pm 3,62	278,95 \pm 3,16*
CNA (cm)	23,36 \pm 0,08	21,31 \pm 0,10*
Índice de Lee	0,30 \pm 0,001	0,31 \pm 0,001
Gordura periepídimal (g)	0,97 \pm 0,04	0,68 \pm 0,03*
Glicemia (mmol/l)	5,75 \pm 0,33	6,23 \pm 0,19
Insulinemia (nmol/l)	1,48 \pm 0,02	0,88 \pm 0,22*

Tabela 4: Efeito da desnutrição perinatal no tamanho, peso, índice de Lee, glicemia e insulinemia de jejum dos ratos adultos: cada valor representa a média obtida pela observação de 10 animais para cada grupo seguida do respectivo EPM. * $p < 0,05$

Como mostra a figura 1, os animais submetidos à desnutrição perinatal são intolerantes à glicose, durante o ivGTT, apresentando níveis de glicemia plasmática maiores significativamente nos tempos 5, 15, 30 e 60 minutos quando comparados aos controles. O incremento da área sob a curva glicêmica evidencia esta intolerância, sendo 61% maior nos animais submetidos à desnutrição (tabela 5). A insulinemia durante o ivGTT seguiu o mesmo perfil da glicemia em ambos os grupos, no entanto, o grupo tratado teve seus níveis de insulinemia diminuídos significativamente nos tempos 5 e 15 quando comparado aos animais controles (figura 1). O incremento da área sob a curva insulinêmica foi 31% menor no grupo tratado, mostrando a hipoinsulinemia desses animais. As diferenças na glicemia e insulinemia entre os grupos são refletidas no Índice Insulinogênico ($\Delta I/\Delta G$), o qual foi 55% menor nos tratados.

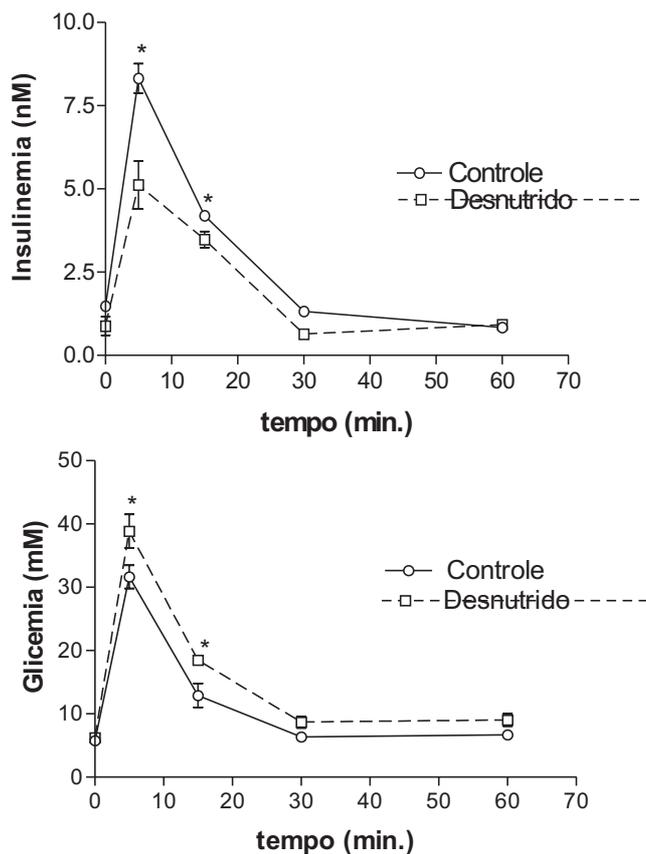


Figura 1: Insulinemia e Glicemia durante o ivGTT: Foram usados 6 animais de cada grupo para realizar o ivGTT, de acordo com os protocolos experimentais descritos nos métodos. O painel superior mostra a insulinemia e o inferior apresenta a glicemia dos ratos adultos cujas mães foram submetidas a desnutrição protéica durante os primeiros 14 dias da lactação e de ratos cujas mães receberam ração normoprotéica. Cada símbolo das curvas representa a média \pm EPM. As linhas sobre os símbolos expressam o EPM. * $p < 0,05$.

	CONTROLE (n=6)	DESNUTRIDO (n=6)
Glicemia (ΔG) (mmol/l)	343,17 \pm 23,54	505,78 \pm 43,53*
Insulinemia (ΔI) (pmol/l)	100446,36 \pm 2974,00	69182,00 \pm 6428,88*
Índice insulinogênico ($\Delta I/\Delta G$)	320,86 \pm 14,10	143,77 \pm 20,49*

Tabela 5: Efeito do ivGTT na glicemia e insulinemia dos ratos adultos: os dados representam a glicemia e insulinemia totais durante o ivGTT descontados os valores obtidos antes da aplicação da carga de glicose. Cada valor representa a média obtida pela observação em 6 ratos de cada grupo, acompanhados dos respectivos EPM. * $p < 0,05$.

Resultados da incubação das ilhotas pancreáticas com glicose, mostrados na figura 2, indicam que ambos os grupos responderam de maneira dose dependente ao aumento da concentração de glicose, porém os animais tratados secretaram menos insulina quando estimulados com glicose.

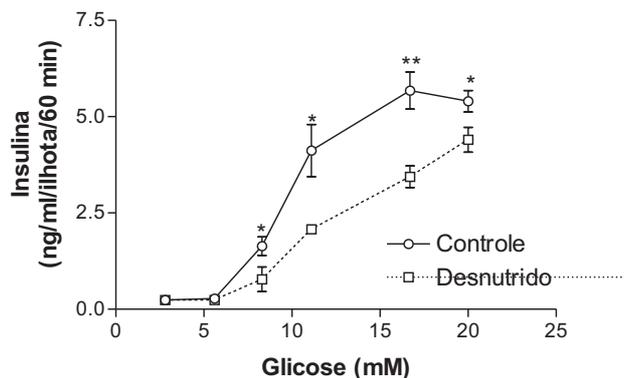


Figura 2: Secreção de insulina em ilhotas pancreáticas isoladas dos ratos dos dois grupos estimuladas por glicose: cada símbolo das curvas representa a média de 20 incubações com 4 ilhotas para cada incubação, que foram isoladas no mínimo de 6 ratos. As linhas sobre os símbolos representam os respectivos EPM. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

DISCUSSÃO

Os resultados indicam que a desnutrição protéica perinatal, de maneira irreversível, compromete o desenvolvimento de ratos até os 81 dias de idade. Segundo a literatura, a redução no crescimento dos animais desnutridos parece estar relacionada com interferências na replicação celular^{12,16}. A redução do acúmulo de gordura nos animais desnutridos, também sugere alterações nas concentrações de hormônios relacionados com o metabolismo de lipídios^{11,12,14}. Redução nos níveis de insulina, associado com aumento da triiodotironina e cortisol parecem diminuir a lipogênese e favorecer a lipólise nestes animais^{17,18}. Fazendo a desnutrição protéica durante a lactação, foi observado menor evolução ponderal de filhotes¹² e reduzido peso do cérebro¹⁹. Desta forma, nossos resultados reforçam a hipótese de que a redução protéica na fase de lactação provoca, de modo irreversível, alteração no estado metabólico dos animais adultos e conseqüente alterações no desenvolvimento dos animais⁷.

Os dados obtidos neste trabalho indicam que a restrição protéica perinatal induz alterações metabólicas que parecem ser irreversíveis nos mecanismos reguladores da glicemia. No jejum, os animais que foram desnutridos apresentaram hipoinsulinemia acompanhada de normoglicemia, sugerindo maior sensibilidade aos efeitos da insulina na captação de glicose nos tecidos periféricos. Ratos adultos que foram desnutridos durante a lactação apresentam aumentado número de receptores para insulina no tecido muscular quando adultos, embora o número de transportadores de glicose (Glut4) não esteja alterado na membrana plasmática deste tecido²⁰. A descoberta de que animais desnutridos apresentam alterações no tônus do Sistema Nervoso Autônomo, com diminuição da atividade parassimpática acompanhada de aumento da atividade simpática sugere que as alterações centrais provocadas pela desnutrição protéica podem também estar contribuindo para o déficit secretório de insulina²¹.

Deve-se destacar ainda que a desnutrição protéica também é capaz de provocar alterações morfológicas e metabólicas nas ilhotas pancreáticas, expressadas pela redução na capacidade de secreção de insulina. Entre as alterações, tem-se a redução da massa total das ilhotas pancreáticas¹⁰ e também do número de translocadores de glicose (Glut-2) nas células β pancreáticas²², o comprometimento na sinalização celular ou na metabolização da glicose¹².

Os resultados apresentados na figura 2 mostram que a sensibilidade à glicose das células β pancreáticas dos animais que foram desnutridos durante a lactação está reduzida. Esse dado indica que a menor insulinemia de jejum durante o ivGTT pode ser atribuída, pelo menos em parte, a uma menor capacidade secretora das células β pancreáticas.

Conclusão

Ratos adultos que foram submetidos a desnutrição protéica perinatal são menores e menos pesados do que os animais controles. A desnutrição perinatal também causou intolerância à glicose e hipoinsulinemia nos ratos adultos. A paradoxal normoglicemia com hipoinsulinemia de jejum pode ser devido, em parte, a um aumento da sensibilidade periférica à insulina. A diminuição da insulinemia dos animais que foram desnutridos durante a lactação está associada à menor sensibilidade das células β pancreáticas à glicose.

Referências Bibliográficas:

- 1- MONTE, C. M. G.. Desnutrição: um desafio secular à nutrição infantil. **J. Ped**, 3: 285-297, 2000.
- 2- RAO, R. H.. The role of undernutrition in the pathogenesis of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, 6: 595-601, 1984.
- 3- GRIGOR, M. R.; ALLAN, J.E.; CARRINGTON, J. M.; CARNE, A.; YOUNG, D.; THOMPSON, M. P.; HAYNES, E. B. & COLEMAN, R. A.. Effect of dietary protein and food restriction on milk production and composition, maternal tissue and enzymes in lactating rats. **J. Nutr**, 117: 1224-1258, 1987.
- 4- PINE, A. P. & JESSOP, N. S.. Maternal protein reserves and their influence on lactational performance in rats. The effects of dietary protein restriction and stage of lactation on milk composition. **Br. J. Nutr**, 72: 815-830, 1994.
- 5- MUELLER, A. J. & COX, W. M.. The effects of changes in diet on the volume and composition of rat milk. **J. Nutr**, 31: 249-259, 1946.
- 6- ZEMAN, F. J.. Effect on the young rat of maternal protein restriction. **J. Nutr**, 93: 167-173, 1967.
- 7- MOURA, A. S.; CARPINELLI, A. R.; BARBOSA, F. B. & MATHIAS, P. C. F.. Undernutrition during early lactation as an alternative model to study the onset of diabetes mellitus type II. **Res. Comm. Mol. Pathol. Pharmacol**, 92: 73-83, 1996.
- 8- LIMA, J. G.; OLIVEIRA, L. M.; LACHAT, J. J.; DAL-BO, C. M. R.; ALMEIDA, S. S.. Comparison of the effects of lab chow and casein diets based on body and brain development of rats. **Brazilian J. Med. Biol. Res**, 26: 1069-1076, 1993.
- 9- NIELSEN, J. H.; SVENSSON, C.; GALSGAARD, E. D.; MOLDRUP, A. & BILESTRUP, N.. Beta cell proliferation and growth factors. **J. Mol. Med**, 77: 62-66, 1999.
- 10- SWENNE, I.; CRACE, C. J. & JANSSON, L.. Intermittent protein-calorie malnutrition in the young rat causes long-term impairment of the insulin secretory response to glucose *in vitro*. **J. Endocrinol**, 118: 295-302, 1988.
- 11- OKITOLONDA, W.; BRICHARD, S. M. & HENQUIN, J. C.. Repercussions of chronic protein-calorie malnutrition on glucose homeostasis in the rat. **Diabetologia**, 30: 946-951, 1987.
- 12- BARBOSA, F. B.; MEDINA, A. R. G.; BALBO, S. L. & MATHIAS, P. C. F. Low protein diets administered to lactating rats affect in a time dependent manner the development of the young. **Res. Comm. Mol. Pathol. Pharmacol**, 106: 63-76, 1999.
- 13- BERGMAYER, H. & BERNT, E. Determination of glucose with glucose oxidase and peroxidase. In: **Methods of enzymatic analysis**. Ed. Chemie, W. p. 1105-1212.
- 14- MATHIAS, P. C. F.; CARPINELLI, A. R.; BILLAUDEL, B.; GARCIA-MORALES, P.; VALVERDE, I. & MALAISSE, W. J. Colinergic stimulation of ion fluxes in pancreatic islets. **Biochem Pharmacol**, 34: 3451-7, 1985.
- 15- LACY, P. R.; KOSTIANOVSKY, M. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. **Diabetes**, 16: 35-39, 1967.
- 16- WINICK, M.; NOBLE, A. Quantitative changes in DNA, RNA and protein during prenatal and postnatal growth in the rat. **Develop Biol**, 89: 300-306, 1996.
- 17- RAO, K. S. J.. Endocrine in protein-energy malnutrition. **Wrl Ver Nutr Diet**, 39: 53-84, 1982.
- 18- LUNN, P.G.; AUSTIN, S. Dietary manipulation of plasma albumin concentration. **J Nutr**, 113(9): 1791-1802. 1983.
- 19- ROCINHOLI, L. F.; ALMEIDA, S.S. & DE-OLIVEIRA, L. M. Response threshold to aversive stimuli in estimates early protein-malnourished rats. **Br. J. Med. Bio. Res**, 30: 407-413, 1997.
- 20- SHEPHERD, P.R.; CROWTHER, N. J.; DESAI, M.; HALES, C. N.; OZANNE, S. E. Altered adipocyte properties in the offspring of protein malnourished rats. **Br J Nutr**, 78 (1): 121-9, 1997.
- 21- LEON-QUINTO, T.; MAGNAN, C. & PORTHA, B.. Altered activity of the Autonomous Nervous System as a determinant of the impaired β -cell secretory response after protein-energy restriction in the rat. **Endocrinology**, 139: 3382-3389, 1998.
- 22- YOUNOSZAI, R. & DIXIT, P. K.. Decreased insulin secretion by isolated pancreatic islets from rats fed 4% protein diet. **Soc. Exp. Biol. Med**, 164: 317-321, 1980.

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

ARTIGO ORIGINAL

TENDINITES EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS

ROCIO DELLA COLETTA¹
LUDMILA D. REY¹
MAIRA MUKAY¹
MARÍLIA B. SILVA²
THELMA L SKARE²

Palavras Chave: tendinite, entesopatia e diabetes mellitus
Key Words: Key words- tendinitis, enthesopathy and diabetes mellitus.

Resumo

Portadores de Diabetes Mellitus (DM) podem apresentar uma alta incidência de tendinites, o que tem sido atribuído a alterações do colágeno pela hiperglicemia. Entretanto, em nosso meio, ainda não se conhece a sua prevalência exata, nem qual o tendão mais envolvido. Este trabalho foi feito com o objetivo de verificar a prevalência e o padrão de entesopatias na população diabética de Curitiba.

Foram estudados 149 diabéticos de 10 a 93 anos, sendo 64 homens e 85 mulheres, com diagnóstico de DM de 1 mês a 33 anos. Esta população foi submetida a exame físico para diagnóstico de tendinite de tendões dos bíceps, supra-espinhosos, epicôndilos laterais e mediais dos cotovelos, dos abdutores longos e extensores curtos dos polegares e de Aquiles. Encontrou-se entesopatia em 47 dos 149 pacientes (com um total de 96 pontos), sendo 27 em tendão do supra-espinhosos, 25 em tendão bicipital, 14 em epicôndilo lateral e 13 em epicôndilo medial dos cotovelos, 14 em tendão de Aquiles e 3 com De Quervain. Desta maneira, o ombro foi a estrutura mais envolvida (54,16%), seguido pelo cotovelo (28,12%) e tornozelos (14,58%) .

Os autores concluíram que existe uma alta prevalência de entesopatias na população diabética de Curitiba, principalmente ao redor de articulações de membros superiores, sendo o ombro a estrutura mais acometida.

Abstract

Diabetic patients can present high incidence of enthesopathy and this is due to hyperglycemic effects on collagen. In this work we have tried to verify the prevalence and pattern of tendinitis in our diabetic patients.

We studied 149 diabetics, 10 to 93 years old, and with diabetes diagnosis from 1 month to 33 years. We examined biceps, supra spinatus, lateral and medial epicondyle, short extensor and long abductor of the thumb and Achilles tendons. We found enthesopathy in 47 of 149 patients (total of 96 insertion sites) with 27 in supra spinatus, 25 in biceps tendon, 14 in lateral and 13 in medial epicondyle, 14 in Achilles tendon and 3 with De Quervain. The shoulder was the most frequently involved joint (54,16%), followed by elbow (28,12%) and ankle (14,58%).

The authors conclude that there is a high prevalence of enthesopathy in our diabetic population mainly affecting joints of the arms.

Introdução

As entesopatias (ou tendinopatias) são patologias bastante comuns e, na sua maioria, causadas por processos mecânicos (como movimentos repetitivos ou com suporte de peso), ou patologias primariamente inflamatórias reumáticas (como artrite reumatóide, espondiloartropatias seronegativas, etc...).

Pacientes portadores de Diabetes Mellitus (DM) apresentam um aumento na prevalência de tendinites do ombro e, neste caso, elas não parecem estar relacionadas com nenhuma das situações acima descritas. Acredita-se que, no diabético, exista um aumento da glicosilação não enzimática pós-sintética do colágeno, a qual responderia não apenas pelas entesopatias, mas, também, por algumas das outras manifestações de cunho reumático vistas nesses pacientes, como a mão rígida, contratura de Dupuytren e outras síndromes de mobilidade articular reduzida^{1,2}.

A literatura médica aborda claramente o envolvimento periarticular do ombro no diabético^{3,4} existindo poucas informações sobre envolvimento de outros tendões.

Este trabalho foi realizado com o intuito de se conhecer a prevalência e o padrão de envolvimento entesopático em nossa população diabética.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

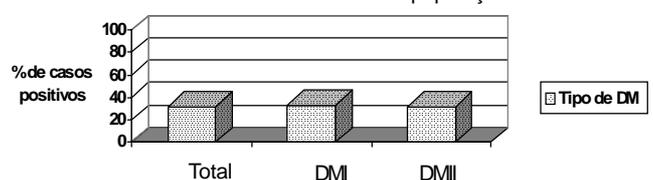
Foram estudados 149 pacientes diabéticos, de 10 a 93 anos, com idade média de 58.9 anos (SD±13,55), que frequentaram o Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. A população constituía-se de 64 homens e 85 mulheres; 12 deles possuíam DM tipo I e 138 possuíam DM tipo II. O tempo de diagnóstico do diabetes nesses pacientes variou de 1 mês a 33 anos (média=7.22 anos, SD±6,63).

Após consentimento informado, essa população foi submetida a exame físico para diagnóstico de dor em pontos de inserção de tendões dos bíceps, supra-espinhosos, epicôndilos laterais e mediais dos cotovelos, tendões dos abdutores longos e extensores curtos dos polegares e tendões de Aquiles. Para comprovação dos achados positivos foram efetuadas as manobras semiológicas do arco doloroso (para tendinite do supra-espinhoso), Yergason (para tendinite bicipital) e Finkelstein (para tendinite do abductor longo ou extensor curto do polegar ou tendinite de De Quervain). As manobras foram executadas conforme o citado na literatura específica⁵.

RESULTADOS

Existia entesopatia em 47 dos 149 pacientes estudados (31,54% da população total), sendo n=4 na população de diabéticos tipo I (prevalência de 33,3%) e n=43 na população de diabéticos tipo II (31,5%). Veja gráfico abaixo:

GRÁFICO 1 - Prevalência de tendinites na população diabética



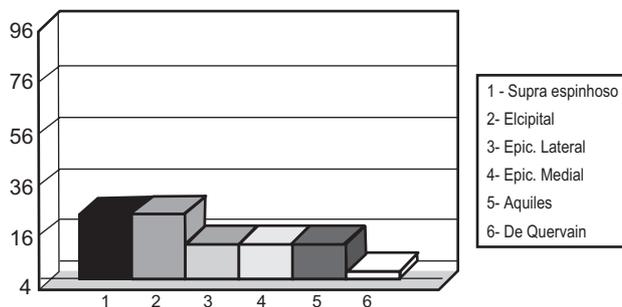
1- Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC)

2-Profª Assistente de Reumatologia do Curso de Medicina das Faculdades Evangélicas do PR.

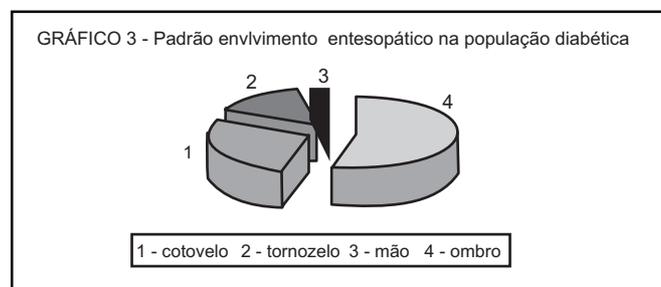
e-mail:tskare@onda.com.br

Nos 47 pacientes portadores de entesopatias foram achados 96 pontos dolorosos assim distribuídos: 27 em tendão do supra-espinhosos, 25 em tendão bicipital, 14 em epicôndilo lateral e 13 em epicôndilo medial dos cotovelos, 14 em tendão de Aquiles e 3 com tenossinovite de De Quervain.

GRÁFICO 2 - Tipo de tendinite encontrada



Desta maneira, o ombro foi a estrutura mais envolvida (54,16%), seguido pelo cotovelo (28,12%), tornozelos (14,58%) e mãos (3,12%).



DISCUSSÃO

Diabéticos são pacientes aquinhoados com uma série de complicações em sistema músculo-esquelético, que vão deste ao envolvimento neuropático, artropatias destrutivas (tipo Charcot), síndrome da mão rígida, maior incidência de osteoartrite, de contratura de Dupuytren e entesopatias^{3,4}.

Não existe uma explicação definitiva para o aumento de tendinites no diabético. Uma das explicações possíveis seria semelhante à dada para ocorrência de síndrome de mobilidade articular reduzida, na qual níveis persistentemente altos de glicemia induziriam uma glicosilação não enzimática do colágeno (reação de Maillard), o qual se tornaria inelástico e mais sujeito a processos degenerativos¹.

O colágeno humano sofre alterações progressivas com a idade, que se caracterizam por alterações na cor (amarelamento), insolubilização e diminuição da capacidade de ser digerido por enzimas proteolíticas⁶. Essas mesmas alterações relacionadas com a idade estão aceleradas no paciente diabético. Calcula-se que um paciente diabético tenha, pelo menos duas vezes mais, este tipo de alterações quando comparado com população não diabética da mesma idade¹.

As tendinites verificadas em nossa população de diabéticos aconteceram predominantemente em membro superior, sendo o ombro a articulação mais acometida, conforme o já citado na literatura. Todavia, encontrou-se também, uma alta porcentagem de envolvimento de cotovelos e tornozelos.

Este achado é bastante importante para o internista e para o reumatologista que, ao tratar muitos desses pacientes, pode fazer o diagnóstico precoce do diabetes, colaborando assim para evitar outras complicações sistêmicas da doença.

AGRADECIMENTOS

Ao Serviço de Endocrinologia do Hospital Evangélico de Curitiba por facilitar acesso aos pacientes diabéticos.

Referências Bibliográficas

- 1- ISDALE, A.H. The ABC of the diabetic hand-advanced glycosylation end products, browning and collagen. **Br J Rheumatol**, 32(10):859-861, 1993.
- 2- STARKMAN, H.S; GLEASON. R.E; RAND, L.I; MILLER, D.E; SOELDENER, J.S. Limited joint mobility of the hand in patients with diabetes mellitus: relation to chronic complications. **Ann Rheum Dis**, 45 (130-135), 1986.
- 3- MC GUIRE, J; LAMBERT, E. Arthropathies associated with endocrine disease. In Kelley, Harris, Ruddy, Sledge Eds. **Textbook of Rheumatology**, 5th Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1499-1513.
- 4- FORGÁCS, S.S. Endocrine and hemoglobin-related arthritis and storage diseases: diabetes mellitus. In Klippelç and Dieppe Ed. **Rheumatology**, 2nd Ed. Mosby London . S-8:23.1-6, 1998.
- 5- SKARE, T.L. **Reumatologia: princípios e prática**; 1ª Ed. Guanabara Koogen RJ, 1999.
- 6- MONIER, V.M; SELL, D; ABDUL-KARIN, F.W; EMANCIPATOR, S.N. Collagen browning and cross-linking are increased in chronic experimental hyperglycemia. **Diabetes**, 37:867-872, 1988.

RELATO DE CASO

SARCOIDOSE - INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA E LESÃO DO SEXTO PAR CRANIANO

MARIA AP. PACHALY¹
MARGARETE MARA DA SILVA¹
LUCIANA O. RENNERT²
MARCOS A. VIEIRA²
DALTRO ZUNINO³
MARCOS SIEFELD⁴

Palavras Chave: hipercalcemia, Diabetes Insipidus nefrogênico, sarcoidose, insuficiência renal aguda
Key Words: hypercalcemia, nephrogenic Diabetes Insipidus, sarcoidosis, acute renal failure

Resumo

Homem, 35 anos apresentando sintomas sistêmicos, como fadiga, perda de peso e tosse seca, evoluiu com borramento visual e diplopia, iniciando investigação clínica. Perda de função renal, hipercalcúria, hipercalcemia e lesões pulmonares foram encontradas, sugerindo diagnóstico de sarcoidose.

Abstract

A 35 year-old man was admitted presenting symptoms of systemic disease such as fatigue, weight loss and dry cough. The patient developed blurred vision and diplopia in the course of the treatment. A decreased renal function, hypercalciuria, hypercalcemia and pulmonary lesions were found on clinical investigation, suggesting a diagnosis of sarcoidosis.

Introdução

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica, com uma prevalência de 10 a 20 casos para cada 100.000 habitantes. De etiologia desconhecida, a chave para o diagnóstico é o granuloma não caseoso. Este artigo tem como objetivo relatar o caso de um paciente com manifestações renais e neurológicas prévias ao diagnóstico da sarcoidose, assim como discutir alguns aspectos relacionados à doença.

Apresentação do caso

Paciente masculino, 35 anos, policial militar, transferido para este hospital por alterações nas provas de função renal. Apresentava tosse seca, com instalação há 6 meses e emagrecimento de 20 Kg, nos últimos 4 meses. Internou em outro hospital com quadro de diplopia, polidipsia e poliúria (volume urinário em torno de 5 l/d) de início há 3 meses, de caráter progressivo. Negava patologias e internamentos prévios, assim como uso de medicamentos, álcool e fumo.

Ao exame, regular estado geral, emagrecido, hidratado, corado, afebril, FR = 10 MRP e FC = 68 BPM. A pressão arterial era 120/80 mmHg. Ausculta pulmonar e cardíaca normais. Abdome plano, flácido, ruídos hidroaéreos presentes. Sem edema de membros inferiores. Exame neurológico, mostrando estrabismo convergente.

Testes laboratoriais, de sangue e urina podem ser vistos nas tabelas 1 e 2. A ecografia renal mostrava rins de tamanho normal, com ecogenicidade preservada. A tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) de crânio não apresentavam alterações. O líquido não mostrava anormalidades.

O RX de tórax mostrava linfonomegalia paratraqueal

(figura 1), sendo então realizada TC de tórax (figura 2), observando-se alargamento em hilos pulmonares, bem como linfonomegalia paratraqueal. Foi realizada biópsia renal (figura 3 e 4), estando presentes 12 glomérulos. Diagnóstico anatomo-patológico: nefrite tubulointerstitial granulomatosa crônica; hiperplasia fibrosa discreta da íntima arterial. O estudo por imunofluorescência permite afastar glomerulopatia por deposição de imunocomplexos ou anticorpos antemembrana basal em atividade. O presente quadro histológico é compatível com a hipótese clínica de sarcoidose. Pesquisa para BAAR e fungos negativa.

O paciente iniciou tratamento para a hipercalcemia, com 2.000 ml de solução salina 0,9% associado a furosemida 80 mg/dia, havendo regressão dos níveis séricos e urinários de cálcio e melhora progressiva da função renal, e prednisona 80 mg/dia por seis semanas, com redução gradual da dose.

Atualmente em acompanhamento ambulatorial sem queixas, recuperando peso e mantendo função renal normal.

Tabela 1- Exames laboratoriais

	Admissão	2° DI*	4° DI*	6° DI*	8° DI*
Uréia (mg / dL)	59	68	74	72	59
Creatinina (mg / dL)	2,29	2,12	2,5	1,87	1,6
Sódio/Potássio (mEq/L)	139 / 3,6	136 / 4,9	133 / 3,9		
Cálcio/ Fósforo (mg/dL)		14 / 3,0	12,1 / 3,2		10,6 / 2,6
Ácido úrico/ magnésio (mg / dL)		5,6 / 2,1			
VG (%) / Hb (g / dL)	38 / 12			37 / 12,8	
Leucócitos (mm ³)	6700			11400	
B / E / L (%)	12 / 3 / 15			3 / 1 / 7	
VHS	39				
C3 , C4	1,56 / 0,29				

*DI = dias de internamento

Tabela 2 - Exames laboratoriais na urina 24 horas:

Exame	Resultado
Clearance de uréia	28,36 ml / min / 1.73 m ² SC
Clearance de creatinina	45,57 ml / min / 1.73 m ² SC
Proteinúria	0,87 g / d
Calciúria	1.028,5 mg / d

Discussão

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica de origem desconhecida, caracterizada patologicamente pela presença de granuloma não caseoso nos órgãos envolvidos. A doença afeta todas as raças, idades e ambos os sexos, com uma predileção por adultos jovens e negros¹. Estima-se que a prevalência seja de 10 a 20 casos para cada 100.000 habitantes. O risco de desenvolver sarcoidose, ao longo da vida, para a raça negra é de 2,4%, comparado a 0,85% para a raça branca². A prevalência da sarcoidose em raça negra ou em certos grupos étnicos, sua

1- Preceptora do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC

2- Residente do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC

3- Preceptor de Nefrologia Pediátrica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC

4- Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC

e-mail:pachaly2@bsi.com.br

associação com certos fenótipos ligados ao HLA em alguns países, sugere o envolvimento de fatores genéticos no desencadeamento da doença^{23,24}. Vários estudos têm demonstrado que negros são mais aguda e severamente afetados que pessoas de outras raças^{2,3}, porém a mortalidade permanece similar entre as raças⁴.

Sua etiologia permanece desconhecida por uma série de razões, incluindo a heterogeneidade das manifestações, a falta de definição precisa da doença⁵, a sobreposição com outras desordens^{6,7,8} e a falta de testes, tanto sensíveis quanto específicos, para o diagnóstico.

O granuloma não caseoso permanece sendo a chave para o diagnóstico histopatológico^{9,10}. Células inflamatórias mononucleares acumulam-se ao redor do órgão envolvido, os macrófagos agregam-se e diferenciam-se em célula epitelióides e células gigantes multinucleadas. Existe um acúmulo de células CD4 nos órgãos onde existe inflamação ativa²³. As células T e os macrófagos liberam interferon gama, IL2, e outro fatores pró inflamatórios. Atualmente aceita-se que a sarcoidose esteja associada a um processo imunológico mediado inicialmente pelas células CD4 + helper e macrófagos²³.

A maioria dos pacientes apresenta - se com sintomas sistêmicos, como fadiga, anorexia, perda de peso e febre, além daqueles relacionados com o órgão envolvido. Em aproximadamente metade dos casos, o RX de tórax é realizado por outros motivos, sendo casos assintomáticos descobertos antes da suspeita clínica.

A sarcoidose mais freqüentemente afeta os pulmões e embora infreqüentes, as manifestações extrapulmonares também podem ocorrer, acometendo pele, olhos, sistema retículo-endotelial, sistema músculo-esquelético, glândulas exócrinas, coração, rim e sistema nervoso central. Porém quando a doença extrapulmonar domina o quadro clínico, o envolvimento pulmonar é usualmente subclínico^{11,12} como no caso descrito. O acometimento oftalmológico ocorre em aproximadamente 25% dos casos, sendo mais comuns a uveíte anterior, borramento visual, fotofobia e lacrimejamento. Já o sistema nervoso central pode ser afetado de várias maneiras.

O envolvimento de pares cranianos é a forma mais comum de neurosarcoidose ocorrendo em mais de 75% dos pacientes. Pode haver mais de um par envolvido sendo o mais comum, o envolvimento do nervo facial²³. Quando existe clínica de acometimento de par craniano o líquido é usualmente normal como ocorreu neste paciente. Quando há outras manifestações neurológicas o líquido em 80% está anormal. A disfunção oculo-motora pode ser causada por acometimento do III, IV, ou do VI par. Geralmente o envolvimento destes pares cranianos é devido a alterações no espaço sub-aracnoideo causado por meningite secundário à doença na órbita ou no SNC^{23, 24, 25, 26}. A meningite quando associada é aséptica e cursa com alterações líquóricas, o que não ocorreu neste paciente. Responde bem à terapia com corticóides, assim como a alteração dos pares cranianos^{23, 24, 25}.

O reconhecimento de que a sarcoidose pode acometer o rim, ocorreu após a introdução da biópsia renal percutânea, entretanto sua incidência permanece desconhecida¹³, sendo incomum tal ocorrência. Existe produção aumentada de 1,25-dihidroxitamina D, que pode causar o aumento da absorção intestinal de cálcio e da reabsorção óssea, resultando em hipercalcúria, com ou sem hipercalcemia. Esse processo pode resultar em nefrocalcinose e insuficiência renal¹⁴. Pode ocorrer nefrite intersticial granulomatosa, doença glomerular, uropatia obstrutiva e, raramente, insuficiência renal crônica^{15, 16}.

A nefrite intersticial com granulomas não é rara, mas o desenvolvimento de doença clínica manifestada com insuficiência renal é incomum. A maioria dos pacientes

apresenta-se com doença ativa difusa, porém apenas alguns podem apresentar elevação dos níveis de creatinina¹⁷. A análise urinária é típica de doença tubulointersticial crônica, sendo normal ou apresentando piúria ou proteinúria leve. O aumento do débito urinário, presente neste paciente, pode ser causado pela redução de resposta ao hormônio antidiurético, porém diabetes insipidus central e polidipsia primária por infiltração granulomatosa do hipotálamo são outras causas¹⁸.

Existe pouco consenso sobre o tratamento da sarcoidose. Inicialmente, os pacientes podem ser observados sem terapia, pela potencial reversibilidade espontânea da doença¹⁹. Como regra geral, corticóide via oral está indicado como primeira linha no tratamento das lesões oculares, neurológicas, cardíacas, hipercalcemia, doença pulmonar sintomática estágios II e III^{20,21}. Doses usuais de 40 a 80 mg de corticóide, quando presente envolvimento neurológico, é a terapia de primeira linha²². Prednisona em doses de 0,5 a 1mg / Kg de peso é efetiva no tratamento da doença renal. O tratamento da hipercalcemia é usualmente realizado através do uso de diuréticos de alça e hidratação com solução salina, evitando-se assim a depleção pelo uso de diurético.

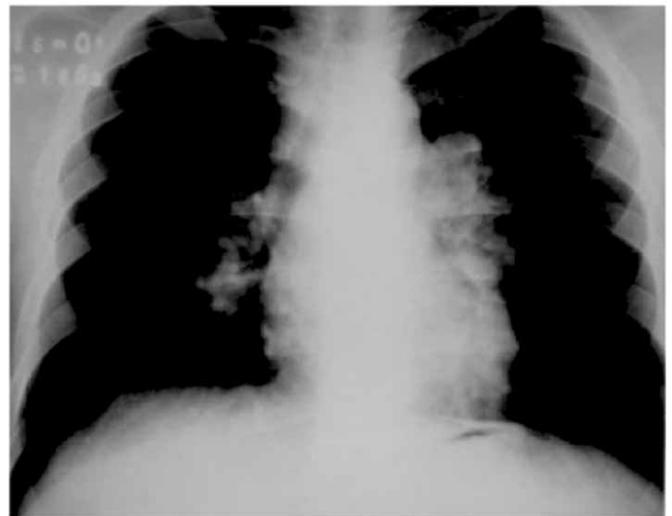


Figura 1: RX de tórax mostrando adenopatia hilar bilateral (estágio I)

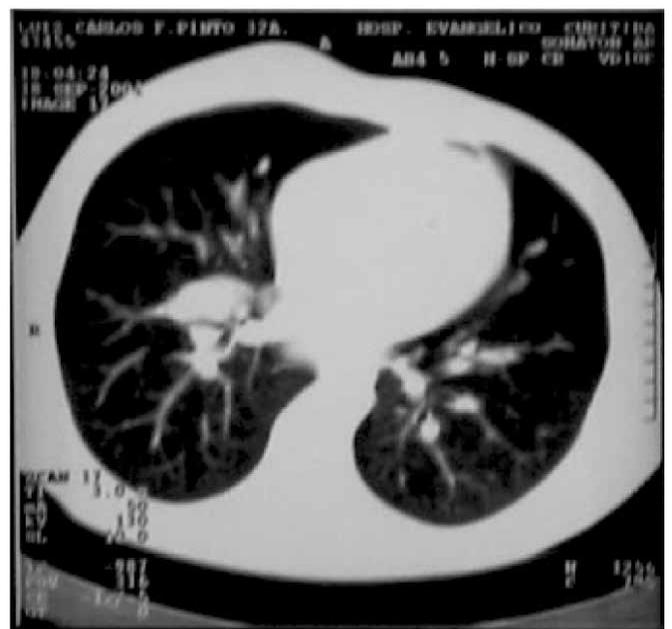


Figura 2: Tomografia de tórax, mostrando massa volumosa envolvendo o hilo pulmonar direito, sem planos definidos em relação ao mediastino. Massa em hilo pulmonar esquerdo e linfonodos paratraqueais superior e inferior.

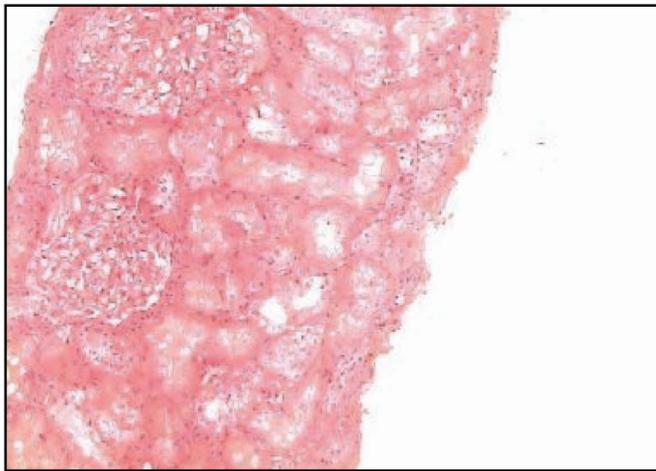


Figura 3: Corte histológico com glomerulo com celularidade conservada, alças capilares regulares e sem alterações. Túbulos renais com áreas irregulares de atrofia, circundados com interstício com fibrose.

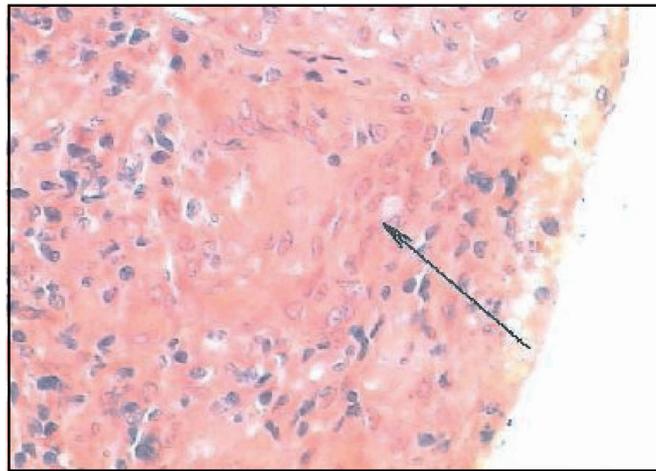


Figura 4: Presença de aglomerado intersticial de células histiocitárias, de característica epitelióides, dispostas em arranjos nodulares, circundadas por halo linfocitário e com freqüentes células gigantes multinucleadas, tipo Langhans.

Referências bibliográficas

- 1- BARDINAS, F; MORENA, J; FITE, E; PLASENCIA, A. Seasonal clustering of sarcoidosis. **Lancet**, 2:455-6, 1989.
- 2- RYBICKI, B.A; MAJOR, M; POPOVICH, J, JR, et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: A 5-year study in a health maintenance organization. **Am J Epidemiol**, 145:234, 1997.
- 3- NEWMAN, L.S; ROSE, C.S; MAIER, L.A; Sarcoidosis. **N Engl J Med**, 336:1224, 1997.
- 4- KELLER, A.Z. Hospital, age, racial, occupational, geographical, clinical and survivorship characteristics in the epidemiology of sarcoidosis. **Am J Epidemiol**, 94:222-30, 1971.
- 5- YAMAMOTO, M; SHARMA, O.P; HOSADO, Y. The 1991 descriptive definition of sarcoidosis. **Sarcoidosis**; 9: **Suppl**, 1:33-4, 1992.
- 6- SPITERI, M.A; JOHNSON, M; EPSTEIN, O; SHERLOCK, S; CLARKE, S.W; POULTER, L.W. Immunological feature of lung lavage cells from patients with primary biliary cirrhosis may reflect those seen in pulmonary sarcoidosis. **Gut**, 31:208-12, 1990.
- 7- NEWMAN, L.S. Beryllium disease and sarcoidosis: clinical and laborator links. **Sarcoidosis**, 12:7-19, 1995.
- 8- ROSE, C.S; NEWMAN, L.S. Hypersensitivity pneumonitis and chronic beryllium disease. In: Schwarz MI, King TE Jr, eds. *Interstitial lung disease*. 2nd ed. St Loius: **Mosby-Year Book**, 231-54, 1993.
- 9- JAMES, D.G. Clinical picture of sarcoidosis. In: Schwarz MI, King TE Jr, eds. *Interstitial lung disease*. 2nd ed. St Loius: **Mosby-Year Book**, 159-78, 1993.
- 10- THOMAS, P.D; HUNNINGHAKE, G.W. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. **Am Rev Respir Dis**, 135:747-60, 1987.
- 11- WALLAERT, B; RAMON, P; FOURNIER, E.C; PRIN, L; TONNEL, A.B; VOISIN, C. Activated alveolar macrophage and lymphocyte alveolitis in extrathoracic sarcoidosis without radiological mediastinopulmonary involvement. **Ann N Y Acad Sci**, 465:201-10, 1986.
- 12- OHARA, K; OKUBO, A; KAMATA, K; SASAKI, H; KOBAYASHI, J; KITAMURA, S. Transbronquial lung biopsy in the diagnosis of suspected ocular sarcoidosis. **Arch Ophthalmol**, 111:642-4, 1993.
- 13- BERGER, K.W; RELMAN, A.S. Renal impairment due to sarcoid infiltration of the kidney. Report of a case proved by renal biopsies before and after treatment with cortisone. **N Engl J Med**, 252:44, 1955.
- 14- FUSS, M; PEPERSACK, T; GILLET, C; KARMALI, R; CORVILAIN, J. Calcium and vitamin D metabolism in granulomatous disease. **Clin rheumatol**, 11:28-36, 1992.
- 15- MUTHER, R.S; MCCARRON, D.A; BENNETT, W.M. Renal manifestations of sarcoidosis. **Arch Intern Med**, 141:643, 1981.
- 16- CASELLA, F.J; ALLON, M. The kidney in sarcoidosis. **J Am Soc Nephrol**, 3:1555, 1993.
- 17- RIZZATO, G; FRAIOLI, P; MONTEMURRO, L. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis. **Thorax**, 50:555, 1995.
- 18- STUART, C.A; NEELON, F.A; LEBOVITZ, H.E. Disordered control of thirst in hypothalamic-pituitary sarcoidosis. **N Engl J Med**; 303:1078, 1980.
- 19- GIBSON, G.J; PRESCOTT, R.J; MUERS, M.F. et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. **Thorax**, 51:238-47, 1996.
- 20- SHARMA, O.P. Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids. **Am Rev Respir Dis**, 147:1598-600, 1993.
- 21- SELROOS, O. Treatment of sarcoidosis. **Sarcoidosis**, 11:80-3, 1994.
- 22- SHARMA, O.P; SHARMA, A.M. Sarcoidosis of the nervous system: a clinical approach. **Arch Intern Med**, 151:1317-21, 1991.
- 23- DAKSHINAMURTY, G; LAWRENCE, P. Neurologic Manifestations of Systemic Disease. Neurologic manifestations of sarcoidosis. **Neurologic Clinics**, 20 :1, 2002.
- 24- GARDNER, J; KENNEDY, H.J. et al. HLA associations in sarcoidosis: A study of two ethnic groups. **Thorax**, 39 :19-22, 1984.
- 25- HERING, A.B; ULRICH, H. Sarcoidosis of the central nervous system. **J Neurol Sci**, 9:405-422, 1969.
- 26- KRUMHOLTZ, A; STERN, B.J. Neurological manifestations of sarcoidosis. In: Aminoff MJ Getz (eds). **Handbook of Clinical Neurology**, 27(71): 463 -499, 1998.

TÓPICOS EM GERIATRIA

NEUROENDOCRINOLOGIA DO ENVELHECIMENTO - PARTE 1

EDNA DE JESUS LITENSKI BARBOSA¹

Palavras Chave: neuroendocrinologia e envelhecimento; eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e envelhecimento; eixo hipotálamo-hipófise somatotrófico e envelhecimento

Key Words: neuroendocrine and aging; hypothalamic-pituitary-gonadal axis and aging; hypothalamic-pituitary somatotrophic axis and aging

Resumo

Como o número de idosos de ambos os sexos vem aumentando em nossa população, a avaliação dos estados endocrinológicos do idoso torna-se um problema comum na prática médica. O sistema neuroendócrino em humanos é controlado pelo hipotálamo e hipófise.

A ressonância magnética (RM) de hipófise mostra alterações com o envelhecimento. Em ambos os sexos, pessoas acima de 50 anos, apresentam a glândula significativamente menor em altura, área e volume comparado com indivíduos com menos de 50 anos.

Na primeira parte desta revisão demonstramos as alterações que ocorrem na secreção e clearance de hormônios da hipófise anterior com relação aos eixos hipotálamo-hipófise-somatotrófico e gonadal.

Abstract

Since the number of elderly in both gender is increasing in our population, the evaluation of states endocrinologic of elderly become a common problem in the medical practice. The neuroendocrine system in human is controlled by hypothalamus and pituitary.

The magnetic resonance imaging of the pituitary shows changes with aging. In both gender, people with more than 50 years old present the gland significantly less in height, area and volume, compared to people with less than 50 years old. In the first part of this review we will show the changes that occur in the secretion and in the clearance of hormone of the anterior hypophysis in relation to hypothalamic-pituitary-somatotropic and gonadal axis.

EIXO SOMATOTRÓFICO E O ENVELHECIMENTO

Regulação Neuroendócrina do Hormônio do Crescimento

Hormônio do crescimento (GH), o hormônio hipofisário mais abundante, é uma proteína com 191 aminoácidos, cuja secreção depende da estimulação hipotalâmica. Três sistemas hipotalâmicos dependentes da ligação com receptores regulam a síntese e secreção de GH: 1. Somatostatina, um inibidor da secreção de GH; 2. Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH); 3. Ghrelin, descoberto em 1999, como ligante endógeno para receptores de secretagogos do GH, o qual é distinto do receptor de GHRH^{1,2,3}. Todas essas substâncias são peptídeos cérebro-intestinais. Embora o GH responda primariamente ao GHRH e a somatostatina secretados dentro do sistema porta hipotalâmico e hipofisário, o ghrelin é secretado pelo estômago, em quantidades suficientes para ativar os receptores para os secretagogos de GH centrais. O ghrelin tem atividade estimulante do apetite que pode ser distinta de sua atividade como regulador de GH^{3,4,5,6}. Sua estrutura original, a qual inclui um grupo lateral octanoil lipofílico que é obrigatório para a atividade biológica, também facilita seu acesso ao sistema nervoso central; e é possível que o ghrelin gástrico circulante possa ter um papel significativo na regulação hipotalâmica e hipofisária. Se o ghrelin também é sintetizado no cérebro ainda é controverso. Esses peptídeos, por sua vez, estão sob o controle neural da

liberação do GH, através de neuropeptídeos e neurotransmissores, respondendo a estímulos fisiológicos, farmacológicos e inibitórios, tais como sono, stresse, exercícios, alimentação e composição corporal. Juntos, eles interagem para gerar um padrão fisiológico de secreção de GH pulsátil^{7,8}. GH tem efeitos diretos, mas muito de suas ações são mediadas através da estimulação da síntese de somatomedina C (IGF-1). O IGF-1 na circulação é derivado da síntese hepática, mas o IGF-1 gerado localmente nos tecidos alvos é igualmente importante³.

Mudanças fisiológicas do hormônio do crescimento (GH) durante o envelhecimento

A secreção de GH atinge seu ponto máximo na época do estirão de crescimento puberal e então, declina de maneira progressiva com o envelhecimento em homens e mulheres⁷, com conseqüente declínio no IGF-1. Com o aumento da idade, há declínio na secreção de GH e reduções paralelas nas concentrações circulantes de GH e IGF-1^{9,10,11,12,13}. Grande número de idosos é deficiente em GH comparados com padrões de adultos jovens. Esta diminuição ocorre entre as idades de 20 e 40 anos e as concentrações de GH em adultos de 60 a 80 anos de idade são, em média, 1/4 a 2/3 daquelas de adultos aos vinte anos^{9,11,12,13,14}. Tem sido estimado, usando análise de deconvolução, que a taxa de produção do GH diminui, cerca de 14%, em cada década durante a vida adulta^{9,12}. No mesmo estudo, a meia vida do GH foi calculada declinar 6% por década, sugerindo que o aumento no clearance do GH pode ser outra causa de concentrações circulantes de GH reduzidas no idoso. A secreção de GH está reduzida proporcionalmente, através do dia no idoso. A liberação noturna, embora menor que no indivíduo jovem, é ainda mais que 2 vezes a liberação de GH diurna^{9,13,15}. Há repercussões desta diminuição, porque os níveis de IGF-1 nos homens velhos, frequentemente, caem abaixo da faixa normal para homens jovens.

Embora a testosterona geralmente estimule a secreção de GH, talvez via conversão para estrógenos, o declínio relacionado à idade no GH, pelo menos em parte, independe de mudanças nos esteróides sexuais e não pode ser completamente revertida pelo tratamento com esteróides sexuais. Em homens, o declínio no GH não é explicado pela redução nos níveis de testosterona³.

Muitos mecanismos possíveis poderiam explicar esse declínio. Explicações possíveis incluem diminuição na secreção de GHRH ou ghrelin, um aumento na somatostatina, em parte relacionada ao aumento da adiposidade, declínio na resposta hipofisária ao GHRH ou ghrelin, ou ainda aumento da sensibilidade ao feedback negativo do IGF-1. Este último mecanismo não foi comprovado nos trabalhos de Chapman e colaboradores^{3,24}, que administraram infusões de IGF-1 para jovens e velhos saudáveis, encontrando curvas de dose-resposta similares para a inibição da secreção de GH.

Embora pessoas de 40 a 55 anos de idade apresentem poucos e pequenos somatotrofos em relação a pessoas de 16 a 37 anos de idade, em um estudo de autópsia, a função do somatotrofo parece estar relativamente intacta no idoso^{3,25}. Isto é indicado pela habilidade da arginina,

1- Chefe da Unidade de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

e-mail:ednabarb@terra.com.br

a qual age a nível do hipotálamo, para restaurar a resposta do GH ao GHRH nos idosos mais do que nos adultos jovens^{3,23}. Há estudos que demonstram que o tônus da somatostatina aumenta com a idade. O estímulo do GHRH na hipófise pode também estar diminuído, como indicado pela reversão parcial da resposta do GH reduzida ao GHRH em idosos, pela administração repetitiva de GHRH^{3,26,27} e um aumento do GH sérico e IGF-1 foi observado em homens mais velhos, após 14 dias de tratamento com GHRH subcutâneo^{3,13}. Evidências mostram que GHRH pode induzir sono de ondas lentas, a fase mais fortemente associada com liberação de GH. É possível que a diminuição na secreção de GH e fragmentação do sono, que acompanham o envelhecimento, são ambos relacionados à diminuição da atividade do GHRH. Pouco se sabe sobre os efeitos da idade, na sensibilidade aos efeitos do *feedback* negativo dos fatores inibitórios, como ácidos graxos livres circulantes, insulina, e o próprio GH. Entretanto, há evidências que a sensibilidade aos efeitos de *feedback* negativo do IGF-1 endógeno não aumenta com a idade^{3,28}.

Estudos das respostas do GH ao GHRH no envelhecimento têm produzido resultados variáveis. Os autores constataram que o GH permaneceu altamente responsivo, no grupo de adultos velhos magros e saudáveis^{3,29}; porém outros pesquisadores demonstraram respostas reduzidas, possivelmente relacionadas à gordura corporal mais elevada e aumento na secreção de somatostatina nos indivíduos idosos. Ghigo e colaboradores^{3,30,31} demonstraram que a resposta do GH à combinação de GHRH e arginina (um aminoácido que estimula a secreção de GH pela inibição da ação da somatostatina^{3,21}, não diminuiu com o envelhecimento, um resultado compatível com aumento da somatostatina que predominou em homens velhos obesos. Em outros estudos, Russel-Aulet e colaboradores^{3,32} administraram infusões graduadas de um antagonista do GHRH e demonstraram que menor quantidade de antagonista foi necessário para bloquear a secreção de GH em homens velhos quando comparados com os jovens, um resultado compatível com secreção GHRH reduzida no envelhecimento. Não há estudos publicados de mudanças na secreção de ghrelin com o envelhecimento. Os efeitos do ghrelin ou seu mimetismo no GH são similares aos efeitos do GHRH, com respostas geralmente reduzidas nos homens velhos, que são estimulados pela administração conjunta de arginina^{3,30,32}. Os mecanismos centrais de diminuição relacionada a idade no GH em homens são multifatoriais, com uma diminuição no GHRH e, exceto em indivíduos magros saudáveis, um aumento da secreção de somatostatina.

Respostas ao estímulo de liberação de GH são variavelmente afetadas pela idade. A resposta aguda do GH ao exercício está reduzida^{3,16,17}. A maioria, mas não todos os estudos, relatam uma reduzida resposta do GH ao GHRH^{3,18}, e a resposta ao estímulo da hipoglicemia induzida pela insulina está também diminuída ou inalterada^{3,19,20}. A resposta aguda do GH ao estímulo da arginina, está inalterada^{3,22,23}.

Consequências clínicas da secreção reduzida do GH no envelhecimento.

As mudanças relacionadas à idade no GH são de interesse clínico, porque elas são acompanhadas por transformações na composição corporal e funções físicas e psicológicas, as quais são fortemente evocadas das mudanças vistas em pacientes adultos com franca deficiência de GH. Essas mudanças incluem reduções na massa corporal magra e força muscular, e um aumento na gordura corporal, especialmente no compartimento víscero abdominal. Esta deficiência de GH funcional pode ser a causa da mudança na composição corporal e pelo aumento do risco de doença cardiovascular, que acompanha o envelhecimento normal. A memória e função cognitiva gradualmente deterioram-se. Sono profundo (estágio 3 e 4) também diminui muito com o envelhecimento, paralelamente

com a diminuição na secreção de GH noturna, e distúrbios do sono tornam-se um problema clínico significativo nos idosos. Embora essas mudanças demonstrem somente uma associação e não a causa, elas têm levado a especulação que GH ou seus secretagogos podem promover sono e vice-versa.

A maioria dessas mudanças são as mesmas notadas precocemente, em paralelo ao declínio relacionado à idade, na secreção de testosterona. Dadas às similaridades em fenótipo, geralmente não é possível afirmar qual mudança hormonal é primariamente relacionada a alterações na composição corporal e função³.

NEUROENDOCRINOLOGIA DO ENVELHECIMENTO NO HOMEM

Envelhecimento e eixo gonadal masculino

No homem, os níveis de testosterona seguem um padrão característico de cada fase do desenvolvimento. Os níveis de testosterona são altos ao nascimento e, então, caem para níveis baixos da infância até os anos pré-puberis, atingindo o nível máximo durante a puberdade, e um platô durante o início da vida adulta. Sabe-se atualmente que os homens têm uma diminuição progressiva nos níveis de testosterona total e livre, após a terceira década de vida. Devido a esse declínio nos níveis de testosterona ocorrer simultaneamente com o declínio na massa e força muscular, densidade óssea, função cognitiva e na saúde completa durante o envelhecimento do homem, muitos investigadores tem atribuído um efeito causal e descrevem um síndrome de deficiência androgênica pelo envelhecimento dos homens (ADAM) ou "andropausa".

Epidemiologia do declínio dos níveis de androgênios no envelhecimento dos homens

Três estudos longitudinais confirmam que os níveis de testosterona total diminuem com a idade^{33,34,35}. Nestes estudos, a taxa de declínio na testosterona total varia de 0,03 a 0,11 ng/ml/ano (~0,5% a 1% por ano).

O maior estudo longitudinal dos efeitos do envelhecimento nos níveis de testosterona em homens saudáveis foi recentemente relatado³³. Neste estudo, em aproximadamente 900 homens acompanhados durante 30 anos, os níveis de testosterona total e livre séricas diminuíram da terceira até a oitava décadas de vida. A prevalência do hipogonadismo (definido como uma testosterona total < 3,25 ng/ml, a qual está na faixa hipogonádica do homem jovem) aumentou de aproximadamente 5% no grupo de 20 a 29 anos, para 20% na faixa de 60 a 69 anos, 30% de 70 a 79 anos e 50% no grupo acima de 80 anos. Quando o índice de testosterona livre (testosterona total/ SHBG ou globulina ligadora dos hormônios sexuais) foi calculado, a prevalência do hipogonadismo foi mesmo mais alta. O declínio com a idade foi independente dos efeitos de doença crônica ou medicações (incluindo álcool ou tabaco), exceto para beta-antagonistas, os quais foram associados com uma tendência para níveis de testosterona total e livre mais elevados.

Fisiologia do envelhecimento no eixo gonadal masculino

A diminuição nos níveis séricos de testosterona no envelhecimento masculino é causada por um defeito duplo no hipotálamo e testículos. O envelhecimento está associado com secreção anormal do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e uma falta de resposta da célula de Leydig ao hormônio luteinizante (LH) e a gonadotrofina coriônica humana (hCG)^{36,37,38}. A hipófise é poupada nos homens mais velhos, os gonadotrofos hipofisários continuam a secretar LH normalmente, quando estimulados pelo GnRH^{39,40,41,42,43}. Há um aumento da sensibilidade ao *feedback* negativo dos androgênios na secreção de LH. Homens idosos perdem a ritmicidade circadiana nos níveis de testosterona vista em homens jovens, que têm elevação pela manhã⁴⁴. Como resultado dessas mudanças, os idosos tendem a ter

gonadotrofinas séricas normais ou normais altas e testosterona baixa ou normal baixa, quando comparados com o homens jovens normais.

Consequências clínicas do declínio da função gonadal no envelhecimento dos homens

A diminuição dos níveis séricos de testosterona tem sido citada como uma causa potencial de numerosas mudanças estruturais e fisiológicas nos homens idosos. Essas transformações incluem declínios relacionados com a idade, na massa e força muscular, aumento da massa gordurosa, osteoporose, diminuição da libido e função sexual, diminuição do senso de bem-estar e mudanças no humor, como depressão. Nenhuma dessas alterações é específica para a deficiência de testosterona e tem sido difícil de demonstrar um relacionamento causal.

NEUROENDOCRINOLOGIA DO ENVELHECIMENTO NA MULHER

Mudanças ovarianas com o envelhecimento

O declínio no número de folículos ovarianos funcionais é um contribuidor chave para a falência reprodutiva, durante a menopausa normal. Em adição a perda dos oócitos funcionais, a transição da menopausa é caracterizada por uma diminuição nos níveis de inibina B e inibina A⁴⁵ e por complexas mudanças no estradiol, que inclui um aumento inicial seguido por um inevitável declínio^{45,46,47}.

Mudanças neuroendócrinas com o envelhecimento

Da perspectiva da integração da função hipotalâmica-hipofisária-gonadal, a transição para a menopausa é caracterizada por um período dinâmico de muitas mudanças no *feedback* hipotalâmico-hipofisário, pelo envelhecimento ovariano. Com a suspensão da função ovariana, os componentes hipotalâmico e hipofisário do eixo reprodutivo são liberados do *feedback* negativo dos esteróides ovarianos e inibina; hormônio luteinizante (LH) e hormônio estimulante do folículo (FSH) aumentam. Neste modelo natural, a independência dos efeitos da idade e dos esteróides gonadais podem ser examinados. A observação que os níveis de gonadotrofinas diminuem progressivamente com a idade após a menopausa, permite evidências para as mudanças neuroendócrinas relacionadas à idade, mas é necessário determinar se isso ocorre devido a mudanças hipotalâmicas e/ou hipofisárias.

MUDANÇAS NA FUNÇÃO HIPOTALÂMICA

Mudanças hipotalâmicas com o envelhecimento em modelos animais

Nas espécies animais em estudo sobre as mudanças hipotalâmicas e hipofisárias seguindo a gonadectomia nos machos e fêmeas, os dados mostram um grande aumento nos níveis médios de LH e FSH e um aumento na frequência de pulsos de LH⁴⁸. Embora pouca informação exista sobre a independência dos efeitos do envelhecimento nestes sistemas neuroendócrinos, os estudos animais sugerem que as mudanças hipotalâmicas ocorrem independentes, com o avançar da idade, e essas mudanças contribuem para finalizar a competência reprodutiva. Ratos acíclicos velhos respondem a uma variedade de agentes farmacológicos agindo centralmente e por estimulação eletroquímica hipotalâmica direta, restaurando a ciclicidade do estrus^{49,50,67}. Uma diminuição na frequência de pulso do LH ocorre com o envelhecimento, até mesmo em ratos que estão ciclando⁵¹ e ratos envelhecidos são menos responsivos aos efeitos de *feedback* negativo e positivo do estradiol, os quais são exercidos a nível hipotalâmico nestas espécies^{52,67}. Outras evidências sugerem alterações no tempo e amplitude do pico de LH^{53,54} e no *turnover* de norepinefrina em ratos com idade mediana, quando comparados com ratos jovens, na

presença de dinâmica idêntica ao estrogênio. Os ovários de ratos velhos transplantados para ratos jovens são capazes de manter ciclos ovulatórios⁵⁵, enquanto há somente uma restauração dos ciclos, quando os ovários de camundongos jovens são enxertados no camundongo envelhecido^{56,67}. Analisando esses dados, há fortes evidências para mudanças neuroendócrinas que não são somente associadas com, mas contribuem para a senescência reprodutiva nestas espécies.

Mudanças hipotalâmicas com a menopausa na mulher

Com medidas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) diretamente do sangue portal hipofisário^{57,58} e relatos de atividade da eminência mediana⁵⁹ que se conseguiu em outras espécies animais, é que permitem a avaliação direta da fisiologia da secreção de GnRH e a atividade do pulso gerador de GnRH. Essas técnicas não são viáveis em humanos, e as medidas dos níveis de GnRH no sangue periférico não refletem acuradamente a secreção de GnRH hipotalâmico^{60,67}. Métodos indiretos são usados para avaliar a função hipotalâmica em humanos.

Estudos de autópsia

Estes estudos em mulheres têm demonstrado que o conteúdo de GnRH no hipotálamo é menor na mulher no período pós-menopausa, quando comparado com a mulher na pré-menopausa^{61,67}. Como o conteúdo de GnRH também foi baixo em mulheres ooforectomizadas, comparado com mulheres pré-menopausadas com a mesma idade, é mais provável este efeito ser causado por alterações no *feedback* gonadal do que só pela idade. Mudanças no conteúdo de GnRH *pós-mortem* podem ser devidas à secreção aumentada ou síntese diminuída de GnRH.

Os estudos de Rance e colaboradores⁶² demonstraram hipertrofia dos neurônios infundibulares do núcleo arqueado após a menopausa, com nenhuma perda de neurônios nesta área⁶³. Tais mudanças na mulher nessa fase parecem ser causadas mais pela perda do *feedback* gonadal do que pela idade^{62,67}. Os neurônios hipertrofiados contêm receptores de estrogênio, mas não para GnRH⁶², contudo, em mulheres pós-menopausadas, a expressão de GnRH está aumentada nos neurônios contendo GnRH no hipotálamo médio basal⁶⁴. Evidências adicionais sugerem que o número de neurônios expressando RNAm da pró-opiomelanocortina (POMC) está diminuído no núcleo infundibular na mulher pós-menopausada^{65,67}. Como a administração de estrogênio, com ou sem progesterona, não teve efeito na expressão do gene da POMC em macacos ooforectomizados, sugere-se que esse efeito na expressão do gene da POMC em mulheres na pós-menopausa pode ser causado mais pela idade do que pelo *status* hormonal. Com a análise desses dados, podemos inferir que a perda do *feedback* negativo dos esteróides que ocorre com a menopausa, está associada com hipertrofia neuronal e aumento da síntese de GnRH. Essas mudanças não parecem estar relacionadas à idade, embora a perda da expressão do gene da POMC com o envelhecimento pode resultar em uma perda do efeito mediado pelos opióides na secreção de GnRH com a idade^{66,67}.

Frequência de pulsos de GnRH

Tradicionalmente, tem se empregado o termo secreção de LH pulsátil para refletir a secreção de GnRH, citando dados comparativos de ratos, ovelhas e primatas que indiquem que pulsos de LH são diretamente ligados aos pulsos antecedentes de GnRH⁵⁸.

A secreção de LH pode permitir estimar a frequência básica da atividade geradora de pulsos do GnRH⁶⁷. A secreção de LH pulsátil tem sido usada em estudos prévios para avaliar se há uma diminuição relacionada à idade na frequência de pulsos geradores de GnRH. Os resultados são controversos: em alguns estudos^{68,69}, foi vista uma diminuição na frequência de pulsos de LH com a idade, mas não em outros^{67,70,71}.

Várias questões metodológicas podem ter limitado a capacidade dos estudos prévios para permitir uma estimativa fiel da frequência de pulsos de GnRH. A meia vida do LH pode impedir sua capacidade de refletir a frequência de base da secreção GnRH pulsátil acuradamente, nas frequências mais rápidas que são encontradas na mulher pós-menopausa. A respeito de seu duplo controle pelo GnRH e pelo hormônio liberador de tireotropina (TRH), há ampla evidência que o componente pulsátil da subunidade alfa livre das gonadotrofinas (FAS) é controlada exclusivamente pelo GnRH em eutireoideos. Evidências para o controle do FAS pulsátil pelo GnRH versus TRH, incluem a quase completa concordância de pulsos do FAS com aquele do LH em mulheres normais e em deficientes em GnRH, submetidas à reposição com GnRH⁷². Existe ausência de secreção pulsátil do FAS nas pacientes com deficiência em GnRH⁷³ e a abolição da secreção do FAS em concordância com aquele do LH, após a administração de um antagonista GnRH em normais e mulheres pós-menopausa^{67,74,75}.

Nas fases de pulsos de frequência rápida, os autores hipotizaram que o FAS mais precisamente reflete a frequência de base verdadeira da secreção GnRH pulsátil por sua meia vida mais curta comparado ao LH^{75,76,77}. Os autores demonstraram que FAS é superior ao LH como um marcador de secreção de GnRH pulsátil, quando a frequência de estimulação pelo GnRH é maior que 60 minutos⁷⁸. O marcado prolongamento do LH, mas não do clearance de FAS, que tem sido documentado em mulheres pós-menopausa⁷⁵, indica que a vantagem do FAS sobre o LH, como um marcador de secreção de GnRH pulsátil é mais importante na mulher pós-menopausa que nos homens deficientes em GnRH, nos quais foi estabelecido. Usando amostras de intervalos a cada 5 minutos e FAS como o marcador de secreção episódica de GnRH, os autores determinaram que a frequência de pulso de GnRH em mulheres pós-menopausa mais jovens é mais rápida que previamente relatado⁷⁹, mas não aumentou acima da frequência vista na fase folicular tardia e no pico do meio do ciclo⁸⁰. Uma diminuição foi demonstrada na frequência da atividade do gerador de pulso de GnRH de, aproximadamente a cada 50 minutos na mulher pós-menopausa jovem, para cada 70 minutos na mulher pós-menopausa mais velha⁷⁹, na ausência de qualquer diferença no estradiol ou estrona entre os 2 grupos. Essa diminuição resultou em uma marcada mudança para intervalos interpulsos mais longos com o envelhecimento⁷⁹.

Quantidade de secreção de GnRH

Mudanças na frequência de pulso refletem somente um dos aspectos da secreção do GnRH, mas também nos interessa saber sobre a quantidade de GnRH total secretada ou a quantidade de GnRH secretada por bolos. A amplitude dos pulsos de LH em resposta ao GnRH endógeno, não pode ser usada para avaliar essa questão, porque a amplitude integra a quantidade de GnRH secretada por pulso com fatores que alteram a responsividade hipofisária ao GnRH, tais como esteróides gonadais, *feedback* peptídico, número de receptores GnRH e intervalo interpulso prévio. O intervalo interpulso prévio é particularmente importante nos estudos do envelhecimento na mulher, mostrado pelo aumento sistemático no intervalo interpulso com envelhecimento⁷⁹. Os autores têm proposto e validado o uso de um antagonista do GnRH competitivo, para permitir uma estimativa semi-quantitativa da quantidade total do GnRH secretado, usando princípios derivados de teoria farmacológica^{67,81}. Os autores encontraram que a quantidade de GnRH secretada está aumentada na pós-menopausa, quando comparado com a mulher na pré-menopausa, após a remoção do *feedback* negativo ovariano⁸², como deveria ser esperado. A respeito da diminuição de aproximadamente 30% na redução da frequência de pulso de GnRH entre as mulheres mais jovens e mais velhas na pós-menopausa⁷⁹, o aumento na idade está associado com um aumento na quantidade secretada

de GnRH e, desse modo, um aumento na quantidade de GnRH secretada por bolos⁸². Esses estudos indicam que a capacidade do hipotálamo para secretar GnRH não está diminuída com a idade, embora a dinâmica desse controle esteja alterada. Estes estudos funcionais estão de acordo com os estudos de autópsia discutido previamente. Os estudos funcionais também implicam que deve haver uma contribuição hipofisária significativa para a diminuição marcada nos níveis de LH sérico, que ocorrem com o envelhecimento após a menopausa.

MUDANÇAS HIPOFISÁRIAS COM ENVELHECIMENTO EM HUMANOS

Embora aumentem os níveis séricos de LH, FSH e FAS na mulher pós-menopausa, com a remoção do *feedback* negativo dos esteróides ovárianos e fatores não esteróides, os níveis de LH, FSH, e FAS após a menopausa declinam equilibradamente, como uma função da idade na maioria^{67,69,79,83}, embora não em todos os estudos⁸⁴. Este declínio relacionado à idade na secreção do gonadotrofo não é devido a diminuição na quantidade total de GnRH secretado por bolos⁸², embora a frequência de pulso de GnRH lentifique com o envelhecimento⁷⁹. Usando altas doses de um antagonista de GnRH para atingir completo bloqueio do receptor de GnRH, os autores têm examinado o grau de contribuição do GnRH para a secreção de LH e FSH. Esta resposta não mudou após a menopausa, em mulheres mais idosas. Estudos preliminares pelos autores⁶⁷ sugerem que, seguindo a menopausa, não há mudanças independentes relacionadas à idade, no grau pelo qual o GnRH contribui para a secreção de qualquer das gonadotrofinas.

Mudanças na composição das isoformas de LH eFSH

Mudanças na composição de carboidrato das isoformas de LH e FSH podem alterar o clearance plasmático dessas gonadotrofinas. Uma troca para isoformas mais ácidas do FSH é vista na mulher pós-menopausa, quando comparada com mulheres ciclando normalmente^{67,85}. Mais formas ácidas de FSH humano são menos bioativas; contudo, os autores não têm observado uma perda *in vitro* da bioatividade com o envelhecimento^{67,86}.

Em estudos em que o receptor de GnRH foi bloqueado usando uma alta dose de antagonista de GnRH, a meia vida sérica de LH foi muito prolongada na mulher após a menopausa⁷⁵. Como é verdadeiro para o FSH, há uma troca para formas mais ácidas de LH seguindo a menopausa⁸⁵. Administração de esteróide gonadal está associada com uma troca para formas menos ácidas de LH e FSH⁸⁶, mostrando que mudanças na composição das isoformas desses hormônios com a menopausa estão relacionadas a mudanças nos níveis de esteróide gonadal. Atualmente, não há evidências que a idade tenha qualquer influência adicional no clearance de LH após a menopausa. Em oposição aos efeitos nas gonadotrofinas intactas, a menopausa não altera o desaparecimento plasmático do FAS⁷⁵.

Analisados os dados, os estudos prévios sugerem que a perda do *feedback* gonadal seguindo a menopausa, altera as formas de LH e FSH secretadas e pode contribuir para o aumento completo no LH e FSH na mulher após a menopausa; contudo, não há evidências que um aumento no clearance das gonadotrofinas contribua para o declínio nos níveis séricos de gonadotrofinas com o envelhecimento após a menopausa.

Responsividade hipofisária ao GnRH

Mudanças na capacidade da hipófise para responder ao GnRH com relação ao envelhecimento foram avaliadas usando a amplitude de pulso LH endógeno ou a resposta ao GnRH exógeno, com resultados variados. Rossmanith e colaboradores⁶⁹ encontraram uma diminuição absoluta e relativa, na resposta ao GnRH exógeno em um estudo e uma absoluta mas não relativa diminuição com a

idade em um segundo estudo⁶⁷. Lambalk e colaboradores⁶⁸ acharam uma resposta diminuída, após alguns anos da menopausa mas, paradoxalmente, uma resposta aumentada ao GnRH com a idade cronológica em mulheres após a menopausa. Uma diminuição na amplitude de pulso absoluta como uma função da idade tem sido observado em alguns estudos^{67,69,71,79} mas não em outros^{68,69,70,71}. No entanto, geralmente, não há mudança com a idade, quando a amplitude é expressa em relação a níveis médios.

Infelizmente, há muitas desvantagens de ambos os métodos usados para avaliar a capacidade funcional da hipófise como uma função da idade. Amplitude de pulso de LH em resposta a secreção de GnRH endógeno integra efeitos hipotalâmicos e hipofisários pelo envelhecimento, enquanto a resposta ao GnRH exógeno é dependente do intervalo interpulso precedente⁶⁷, o qual é variável e influenciado pela idade⁷⁹. Embora as evidências apontem para a diminuída capacidade da hipófise para secretar gonadotrofinas relacionada à idade, metodologias melhores são necessárias para avaliar completamente essas questões na mulher após a menopausa *in vivo* e *in vitro*⁶⁷.

INFLUÊNCIA DO ENVELHECIMENTO NA RESPOSTA AO FEEDBACK ESTERÓIDE GONADAL.

Feedback Negativo do Estrogênio no eixo reprodutivo e o impacto do envelhecimento.

Em humanos, a perda do *feedback* do estrogênio na mulher após a menopausa e nas mulheres jovens ooforectomizadas está associada com um aumento na expressão do RNAm do GnRH⁶⁴. Estudos recentes *in vivo* fornecem evidências do efeito do *feedback* negativo do estradiol sobre o hipotálamo na mulher pós-menopausa, porque a quantidade de GnRH foi mais alta nesta fase quando comparada com a mulher na pré-menopausa, e retornou a níveis de fase folicular com a administração de estradiol⁸². Estudos prévios falharam em achar uma mudança na frequência de pulso de LH⁸⁸ ou FAS⁸⁹ com a substituição estrogênica na mulher após menopausa, apesar de uma redução nos níveis médios de LH, FSH, FAS. No entanto, uma diminuição na frequência de pulso do LH foi encontrada em um estudo em associação com a substituição do estrogênio⁷¹.

Resumindo, os estudos na mulher após a menopausa apontam para um sítio hipotalâmico para o *feedback* negativo do estrogênio, que é mediado através de mudanças na amplitude de pulso do GnRH.

Vários estudos sugerem que os efeitos do *feedback* negativo esteróide no eixo hipotalâmico e hipofisário podem diminuir com o envelhecimento, embora com considerável variabilidade nos componentes do eixo afetado. As investigações preliminares dos efeitos relativos do *feedback* esteróide, nas jovens e na mulher idosa após a menopausa, indicam um grau similar de lentificação do gerador de pulso do GnRH com estrogênio mais progesterona em mulheres mais jovens, quando comparadas com mulheres mais velhas⁶⁷. Apesar de um aumento na quantidade de GnRH na mulher idosa após a menopausa comparada com as mais jovens, há um efeito paralelo do *feedback* negativo do estrogênio e estrogênio mais progesterona⁸².

Referências bibliográficas:

- CUMMINGS, D.E.; MERRIAM, G.R. Age-related changes in growth hormone secretion: Should the somatopause be treated? **Semin Reprod Endocrinol**, 17: 311,1999.
- KOJIMA, M.; HOSODA, H.; DATE, Y. et al. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**, 402: 656,1999.
- ANAWALT, B.D.; MERRIAM, G.R. Neuroendocrine aging in Men. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, 30,3: 647-669, 2001.
- LALL, S.; TUNG, L. Y.; OHLSSON, C. et al. Growth hormone (GH)-independent stimulation of adiposity by GH secretagogues. **Biochem Biophys Res Comm**, 280: 132, 2001.
- NAKAZATO, M.; MURAKAMI, N.; DATE, Y. et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. **Nature**, 409: 194, 2001.
- TSCHOP, M.; SMILEY, D.L.; HEIMAN, M.L. Ghrelin induces adiposity in rodents. **Nature**, 407: 908, 2000.
- HO, K.Y.; EVANS, W.S.; BLIZZARD, R.M., et al. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: Importance of endogenous estradiol concentrations. **J Clin Endocrinol Metab**, 64: 51-58,1987.
- VELDHUIS, J. D. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. **Endocr Rev**, 19: 717,1998.
- CHAPMAN, I.M.; THORNER, M. O. Growth hormone normal physiology. In: **Diseases of the pituitary diagnosis and treatment**. Edited by Margaret E. Wierman, p.79-112, 1997.
- RUDMAN, D.; FELLER, A. G.; NAGRAJ, H.S., et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. **N Engl J Med**, 323: 1-6, 1990.
- IRANMANESH, A.; LIZZARRALDE, G.; VELDHUIS, J.D. Age and relative adiposity are specific determinants of the frequency and amplitude of GH secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. **J Clin Endocrinol Metab**, 73: 1081-1088,1991.
- CORPAS, E.; HARMAN, S. M.; PINEYRO, M. A.; ROBERSON, R.; BLACKMAN, M. R. GHRH 1-29 twice daily reverses the decreased GH and IGF-1 levels in old men. **J Clin Endocrinol Metab**, 75: 530-535, 1992.
- ZADIK, Z.; CHALEW, S. A.; MCCARTER, R.J. JR.; MEISTAS, M.; KOWARSKI, A. A. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. **J Clin Endocrinol Metab**, 60: 513-516,1985.
- VERMEULEN, A.; Nyctohemeral growth hormone profiles in young and aged men: correlation with somatomedin C levels. **J Clin Endocrinol Metab**, 64: 884-888, 1987.
- HAGBERG, J.M.; SEALS D.R.; YERG, J.E., et al. Metabolic responses to exercise in young and old athletes and sedentary men. **J Appl Physiol**, 65: 900 – 908, 1988.
- CRAIG, B. W.; BROWN, R.; EVERHART, J. Effects of progressive resistance training on growth hormone and testosterone levels in young and elderly subjects. **Mech Ageing Dev**, 49: 159-169,1989.
- CORPAS, E.; HARMAN, S. M.; BLACKMAN, M. R. Human growth hormone and human aging. **Endocr Rev**, 14: 20-39, 1993.
- KALK, W.J.; VINIK, A. I.; PIMSTONE, B.L.; JACKSON, P.U. Growth hormone response to hypoglycemia in the elderly. **J Gerontol**, 28: 431-433,1973.
- MUGGEO, M.; FEDELE, D.; TIENGO, A.; MOLINARI, M.; CREPALDI, G. Human growth hormone and cortisol response to insulin stimulation in aging. **J Gerontol**, 30: 546-551,1975.
- CHIGO, E.; BELLONE, J.; MASSA, E.; et al. Arginine potentiates the GHRH - but not the pyridostigmine-induced GH secretion in normal short children. Further evidence for a somatostatin suppressing effect of arginine. **Clin Endocrinol**, (Oxf) 32: 763-767, 1990.
- BLICHERT-TOFT, M. Stimulation of the release of corticotrophin and somatotrophin by metyrapone and arginine. **Acta Endocrinol**, 195(Suppl.): 65-85,1975.
- GHIGO, E.; GOFFI, E.; NICOLosi, M.; et al. Growth hormone (GH) responsiveness to combined administration of arginine and GH-releasing hormone does not vary with age in man. **J Clin Endocrinol Metab**, 71: 1481-1485, 1990.
- CHAPMAN, I.M.; HARTMAN, M.L.; PEZZOLI, S.S.; et al. Effect of aging on the sensitivity of growth hormone secretion to insulin-like growth factor-I negative feedback. **J Clin Endocrinol Metab**, 82:2996, 1997.

- 25- SUN, Y.K.; XI, Y.P.; FENOGLIO, C.M.; et al. The effect of age on the number of pituitary cells immunoreactive to growth hormone and prolactin. **Human Pathol**, 15: 169-180, 1984.
- 26- IOVINO, M.; MONTELEONE, P.; STEARDO, L. Repetitive growth hormone-releasing hormone administration restores the attenuated growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone testing in normal aging. **J Clin Endocrinol Metab**, 69: 910-913, 1989.
- 27- FRANCHIMONT, P.; URBAIN-CHOFFRAY, D.; LAMBELIN, P.; FONTAINE, M.A. ; FRANGIN, G.; REGINSTER, J.Y. Effects of repetitive administration of growth hormone-releasing. **Acta Endocrinol**, 120: 121-128, 1989.
- 28- CHAPMAN, I.M.; HARTMAN, M.L.; PEZZOLI, S.S.; THORNER, M.O. Evidence against increased sensitivity to IGF-1 negative feedback as a cause of the aging-associated decline in GH secretion. **Prog 77th Meeting Endocrine Society**, OR20-5:73, 1995 (Abstract).
- 29- PAVLOV, E.P.; HARMAN, S.M.; MERRIAM, G.R., et al. Responses of growth hormone (GH) and somatomedin C to GH-releasing hormone in healthy aging men. **J Clin Endocrinol Metab**, 62: 595, 1986.
- 30- ARVAT, E.; GIANNOTTI, S.; GROTTOLI, S., et al. Arginine and growth hormone-releasing hormone restore the blunted growth hormone-releasing activity of hexarelin in elderly subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, 79: 1440, 1994.
- 31- GHIGO, E.; GOFFI, S.; NICOLOSI, M., et al. Growth hormone (GH) responsiveness to combined administration of arginine and GH-releasing hormone does not vary with age in man. **J Clin Endocrinol Metab**, 71: 1481, 1990.
- 32- RUSSELL-AULET, M.; JAFFE, C.A. ; Demott-Friberg, R. et al. *In vivo* semiquantification of hypothalamic growth hormone-releasing hormone (GHRH) output in humans: Evidence for relative GHRH deficiency in aging. **J Clin Endocrinol Metab**, 84: 3490, 1999.
- 33- HARMAN, S.M.; METTER, E.J.; TOBIN, J.D., et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men: Baltimore Longitudinal Study of Aging. **J Clin Endocrinol Metab**, 86: 724, 2001.
- 34- MORLEY, J.M.; KAISER, F.E.; PERRY, H.M. 3rd, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. **Metabolism**, 46:410, 1997.
- 35- ZMUDA, J.M.; CAULEY, J.A. ; KRISKA, A., et al. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men: A 13-year follow-up of former Multiple Risk Factor Intervention Trial participants. **Am J Epidemiol**, 146: 609, 1997.
- 36- HARMAN, S.M.; TSITOURAS, P.D. Reproductive hormones in aging men: I. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. **J Clin Endocrinol Metab**, 51: 35, 1980.
- 37- MULLIGAN, T.; KUNO, H.; CLORE, J., et al. Pulsatile infusions of recombinant human LH in leuprolide-down-regulated older vs. Young men unmask an impoverished Leydig cell secretory response in aging to mid-physiological LH stimuli. In: **Proceedings of the 82nd Annual Meeting of The Endocrine Society**, Toronto, Canada, 2000.
- 38- VELDHUIS, J.D.; ZWART, A. ; Mulligan, T., et al. Muting of androgen negative feedback unveils impoverished gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone secretory reactivity in healthy older men. **J Clin Endocrinol Metab**, 86: 529, 2001.
- 39- HARMAN, S.M.; TSITOURAS, P.D.; COSTA, P.T., et al. Reproductive hormones in aging men: II. Basal pituitary gonadotropins and gonadotropin responses to luteinizing hormone-releasing hormone. **J Clin Endocrinol metab**, 54: 547, 1982.
- 40- MULLIGAN, T.; IRANMANESH, A. ; KERZNER, R., et al. Two-week pulsatile gonadotropin releasing hormone infusion unmasks dual (hypothalamic and Leydig cell) defects in the healthy aging male gonadotropic axis. **Eur J Endocrinol**, 141: 257, 1999.
- 41- SNYDER, P.J.; REITANO, J.F.; UTIGER, R.D. Serum LH and FSH responses to synthetic gonadotropin releasing hormone in normal men. **J Clin Endocrinol Metab**, 41: 938, 1975.
- 42- VELDHUIS, J.D. Recent insights into neuroendocrine mechanisms of aging of the human male hypothalamo-pituitary-gonadal axis. **J Androl**, 20: 1, 1999.
- 43- WINTERS, S.F.; SHERINS, R.J.; TROEN, P. The gonadotropin-suppressive activity of androgen is increased in elderly men. **Metabolism**, 33: 1052, 1984.
- 44- BREMNER, W.J.; PRINZ, P.N. A loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal adult males. **J Clin Endocrinol Metab**, 56: 1278, 1983.
- 45- WELT, C.K.; MCNICHOLL, D.J.; TAYLOR, A. E., et al. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. **J Clin Endocrinol Metab**, 84: 105-111, 1999.
- 46- SANTORO, N.; ROSENBERG, BROWN, J., et al.: Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. **J Clin Endocrinol Metab**, 81: 1495-1501, 1996.
- 47- BURGER, H.G.; DUDLEY, E.C.; HOPPER, J.L., et al.: Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. **J Clin Endocrinol Metab**, 84: 4025-4030, 1999.
- 48- GHARIB, S.D.; WIERMAN, M.E.; SHUPNIK, M.A., et al. Molecular biology of the pituitary gonadotropins. **Endocr Rev**, 11: 177-199, 1990.
- 49- CLEMENS, J.A. ; AMENOMORI, Y.; JENKINS, T., et al.: Effects of hypothalamic stimulation, hormones and drugs on ovarian function in old female rats. **Proc Soc Exp Biol Med**, 13: 561-563, 1969.
- 50- HUANG, H.H.; MARSHALL, S.; MEITES, J. Induction of estrous cycles in old non-cyclic rats by progesterone, ACTH, ether stress or l-dopa. **Neuroendocrinology**, 20: 21-34, 1976.
- 51- SCARBOROUGH, K.; WISE, P. Age-related changes in pulsatile luteinizing hormone release precede the transition to estrous acyclicity and depend upon estrous cycle history. **Endocrinology**, 126: 884-890, 1990.
- 52- GOODMAN, R. The site of positive feedback action of estradiol in the rat. **Endocrinology**, 102: 151-159, 1978.
- 53- RUBIN, B.S.; BRIDGES, R.S. Alterations in luteinizing hormone-releasing hormone release from the mediobasal hypothalamus of ovariectomized, steroid-primed middle-aged rats as measured by push-pull perfusion. **Neuroendocrinology**, 49: 225-232, 1989.
- 54- WISE, P.M. The role of the hypothalamus in aging of the female reproductive system. **J Steroid Biochem**, 27: 713-719, 1987.
- 55- PENG, M.T.; HUANG, H.H. Aging of hypothalamic-pituitary-ovarian function in the rat. **Fertil Steril**, 23: 535-542, 1972.
- 56- FELICIO, L.S.; NELSON, J.F.; GOSDEN, R.G., et al. Restoration of ovulatory cycles by young ovarian grafts in aging mice: Potentiation by long-term ovariectomy decreases with age. **Proc. Natl Acad Sci**, 80: 6076-6080, 1983.
- 57- CLARKE, I.J.: Variable patterns of gonadotropin-releasing hormone secretion during the estrogen-induced luteinizing hormone surge in ovariectomized ewes. **Endocrinology**, 133: 1624-1632, 1993.

- 58- MOENTER, S.M.; CARATY, A., LOCATELLI, A., et al. Pattern of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion leading up to ovulation in the ewe: Existence of a preovulatory GnRH surge. **Endocrinology**, 129: 1175-1182,1991.
- 59- WILSON, R.C.; KESNER, J.S.; KAUFMAN, J.M., et al. Central electrophysiologic correlates of pulsatile luteinizing hormone secretion in the rhesus monkey. **Neuroendocrinology**, 39: 256-260,1984.
- 60- NETT, T.M.; ADAMS, T.E. Further studies on the radioimmunoassay of gonadotropin-releasing hormone: effect of radioiodination, antiserum and unextracted serum on levels of immunoreactivity in serum. **Endocrinology**, 101: 1135-1144,1977.
- 61- PARKER, C.R. JR.; PORTER, J.C. Luteinizing Hormone-releasing hormone and thyrotropin-releasing hormone in the hypothalamus of women: Effects of age and reproductive status. **J Clin Endocrinol Metab**, 58: 488-491,1984.
- 62- RANCE, N.E.; MCMULLEN, N.T.; SMIALEK, J.E., et al. Postmenopausal hypertrophy of neurons expressing the estrogen receptor gene in the human hypothalamus. **J Clin Endocrinol Metab**, 71: 79-85,1990.
- 63- ABEL, T.W.; RANCE, N.E. Stereologic study of the hypothalamic infundibular nucleus in young and older women. **J Comp Neurol**, 424: 679-688,2000.
- 64- RANCE, N.E.; USWANDI, S.V. Gonadotropin-releasing hormone gene expression is increased in the medial basal hypothalamus of postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab**, 81: 3540-3546,1996.
- 65- ABEL, T.W.; RANCE, N.E. Proopiomelanocortin gene expression is decreased in the infundibular nucleus of postmenopausal women. **Mol Brain Res**, 69: 202-208,1999.
- 66- ABEL, T.W.; VOYTKO, M.L.; RANCE, N.E. The effects of hormone replacement therapy on hypothalamic neuropeptide gene expression in a primate model of menopause. **J Clin Endocrinol Metab**, 84: 2111-2118,1999.
- 67- HALL, J.E.; GILL, S. Neuroendocrine aspects of aging in women. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, 30(3): 631-646, 2001.
- 68- LAMBALK, B.; DE BOER, L.; SCHOUTE, E., et al. Postmenopausal and chronological age have divergent effects on pituitary and hypothalamic function in episodic gonadotrophin secretion. **Clin Endocrinol**, 46: 439-443,1997.
- 69- ROSSMANITH, W.G.; SCHERBAUM, W.A.; LAURITZEN. Gonadotropin secretion during aging in postmenopausal women. **Neuroendocrinology**, 54: 211-218,1991.
- 70- ALEXANDER, S.E.; AKSEL, S.; HAZELTON, J.M., et al. The effect of aging on hypothalamic function in oophorectomized women. **Am J Obstet Gynecol**, 162: 446-449,1990.
- 71- SANTORO, N.; BANWELL, T.; TORTORIELLO, D., et al. Effects of aging and gonadal failure on the hypothalamic-pituitary axis in women. **Am J Obstet Gynecol**, 178: 732-741,1998.
- 72- LAVOIE, H.B.; MARTIN, K.A.; TAYLOR, E., et al. Exaggerated free alpha-subunit levels during pulsatile gonadotropin-releasing hormone replacement in women with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. **J Clin Endocrinol Metab**, 83: 241-247,1998.
- 73- WHITCOMB, R.W.; O'DEA, L.S.L., Finkelstein, J.S., et al. Utility of free alpha-subunit as an alternative neuroendocrine marker of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulation of the gonadotrope in the human: Evidence from normal and GnRH-deficient men. **J Clin Endocrinol Metab**, 70: 1654-1661,1990.
- 74- HALL, J.E.; WHITCOMB, R.W.; RIVIER, J.E., et al. Differential regulation of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and free alpha-subunit secretion from the gonadotrope by gonadotropin-releasing hormone (GnRH): Evidence from the use of two GnRH antagonists. **J Clin Endocrinol Metab**, 70: 328-335,1990.
- 75- SHARPLESS, J.L.; SUPKO, J.G.; MARTIN, K.A., et al. Disappearance of endogenous luteinizing hormone is prolonged in postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab**, 84: 688-694,1999.
- 76- WEICK, R.E. A comparison of the disappearance rates of luteinizing hormone from intact and ovariectomized rats. **Endocrinology**, 101: 157-161,1977.
- 77- YEN, S.S.C.; LLERENA, L.A., LITTLE, B., et al. Disappearance rates of endogenous luteinizing hormone and chorionic gonadotropin in man. **J Clin Endocrinol Metab**, 28: 1763-1767, 1968.
- 78- HAYES, F.J.; MCNICHOLL, D.J.; SCHOENFELD, D., et al. Free alpha-subunit is superior to luteinizing hormone as a marker of gonadotropin-releasing hormone despite desensitization at fast pulse frequencies. **J Clin Endocrinol Metab**, 84: 1028-1036,1999.
- 79- HALL, J.E.; LAVOIE, H.B.; MARSH, E.E., et al. Decrease in gonadotropin-releasing hormone pulse frequency with aging in postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab**, 85: 1794-1800,2000.
- 80- ADAMS, J.M.; TAYLOR, A.E., SCHOENFELD, D.A., et al. The midcycle gonadotropin surge in normal women occurs in the face of an unchanging gonadotropin-releasing hormone pulse frequency. **J Clin Endocrinol Metab**, 79: 858-864,1994.
- 81- HALL, J.E.; WHITCOMB, R.; PRALONG, F.P., et al. Use of a GnRH antagonist to quantitate the amount of endogenous GnRH secreted: Validation using GnRH-deficient men. In: **The Endocrine Society 75th Annual Meeting Program and Abstracts**, p 1525-1582, 1994.
- 82- GILL, S.; SHARPLESS, J.L.; BO-ABBAS, Y., et al. Hypothalamic effects of gonadal steroid replacement in postmenopausal women: Quantity of GnRH. In: **Proceedings of the Endocrine Society 82nd Annual Meeting**, Toronto, 395: p 3-1636, 2000.
- 83- CHAKAVARTI, S.; COLLINS, W.P.; FORECAST, J.D., et al. Hormonal profiles after the menopause. **Br Med J II**: 784-786,1976.
- 84- SCAGLIA, H.; MEDINA, M.; PINTO-FERREIRA, A.L., et al. Pituitary LH and FSH secretion and responsiveness in women of old age. **Acta Endocrinol**, 81: 673-679,1976.
- 85- HALL, J.E.; SLUSS, P.M.; ERIKSSON, K., et al. Less basic isoforms of endogenous luteinizing hormone (LH) in postmenopausal women result in prolonged plasma disappearance. In: **Proceedings of the Endocrine Society 81st Annual Meeting**, San Diego, 292: p2-54, 1999.
- 86- WIDE, L.; NAESSEN, T. 17 Beta-oestradiol counteracts the formation of the more acidic isoforms of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone after menopause. **Clin Endocrinol**, 40: 783-789,1994.
- 87- ROSSMANITH, W.G.; REICHEL, C.; SCHERBAUM, W.A. Neuroendocrinology of aging in humans: Attenuated sensitivity to sex steroid feedback in elderly postmenopausal women. **Neuroendocrinology**, 59: 355-362,1994.
- 88- ROSSMANITH, W.G.; HANDKE-VESELY, A.; WIRTH, U., et al. Does the gonadotropin pulsatility of postmenopausal women represent the unrestrained hypothalamic-pituitary activity? **Eur J Endocrinol**, 130: 485-493,1994.
- 89- ASCHEIM, P. Résultats fournis par la greffe hétérochrome des ovaires dans l'étude de la régulation hypothalamo-hypophysio-ovarienne de la ratte snile. **Gerontologia**, 10: 65-75, 1964-65

EDUCAÇÃO EM DIABETES

POSSIBILIDADES DE INTERVENÇÃO PSICOLÓGICA E RESULTADOS OBTIDOS JUNTO A PACIENTES DIABÉTICOS INSERIDOS NO PROJETO DOCE®- MARINGÁ

JANE BISCAIA HARTMANN¹
ALESSANDRA DELLATORRE²
DANIELA BOTTI MARCELINO³

Palavras Chave: intervenção psicológica; trabalho psicológico; abordagem multiprofissional; qualidade de vida; processo S-D
Key Words: psychology intervention; psychological work; multiprofessional approach; quality-life; process H-D

Resumo

Este artigo pretende apresentar os resultados obtidos com um protocolo de intervenção multiprofissional, junto a pacientes diabéticos sem complicações, inseridos no Projeto Doce®, em Maringá-Pr, cujo objetivo consiste na educação, melhoria do automonitoramento e dos aspectos relacionados ao processo saúde-doença (S-D) do diabético. Pretende-se, com este trabalho multiprofissional, o desenvolvimento de um enfoque preventivo junto a este grupo de pacientes, de forma a minimizar os riscos e agravos à saúde, além de um melhor controle do processo S-D e uma melhoria da qualidade de vida do paciente.

Abstract

This article intends to present the results obtained with a protocol of multiprofessional intervention in diabetic patients without complications, they are inserted in DOCE® in Maringá-Pr., with objective on education, improvement of self-monitor and the aspects related with the process health-disease (H-D) in diabetic patients. The goal of this multiprofessional work is to develop a preventive view with this patients group who minimize the risks to health, besides the best control of the process H-D and a better quality-life of the patient.

Introdução

O Projeto Doce tem por objetivo uma abordagem e intervenção multiprofissional, interdisciplinar, que deve ocorrer através de encontros quinzenais com os pacientes e seus familiares. Programados para um bloco de nove encontros, tem uma forma de intervenção com três grupos de profissionais médicos, nutricionistas e psicólogos. Todos os integrantes do projeto são sensibilizados e abordados de forma conjunta e simultânea, pelos dois primeiros grupos de profissionais, sendo que, apenas no trabalho psicológico, os componentes do projeto são divididos em três subgrupos: pacientes adultos, pacientes infantis e familiares. Neste agrupamento, entram ainda os pacientes adolescentes, e o direcionamento para sua inserção no grupo infantil ou no grupo de adultos, obedece a um critério de seleção, que passa por uma entrevista e observação dos psicólogos. Assim, podemos ter adolescentes no grupo denominado infantil, bem como adolescentes no grupo de adultos. A maturidade psicológica de cada paciente é que define a entrada num ou noutro grupo. Os familiares (pais, companheiros, avós ou irmãos) são trabalhados em conjunto. Para cada grupo específico é designado um profissional e os trabalhos ocorrem simultaneamente, em locais distintos.

O trabalho psicológico infantil iniciou-se com uma avaliação de cada paciente, através de anamnese com os pais ou responsáveis e aplicação de testes projetivos, como

o HTPF e desenho livre. A avaliação psicológica foi realizada antes do primeiro encontro para que, através do perfil de personalidade do paciente, houvesse um acompanhamento mais próximo.

Durante os encontros com os pacientes infantis, foram trabalhadas questões como as transformações psíquicas, familiares e sociais ocorridas após o diagnóstico de diabetes mellitus, e ainda os aspectos psíquicos relacionados à doença e suas implicações. Tais questões foram levantadas através da utilização, principalmente, de técnicas projetivas como desenhos, produção de obras em argila, utilização de animais em miniatura e técnicas de visualização. Também foram utilizadas técnicas de relaxamento, para minimizar a ansiedade surgida após o trabalho dos aspectos negativos da doença.

Após a avaliação psicológica e a realização dos nove encontros, foi possível observar alguns aspectos comuns de personalidade entre as crianças participantes, mesmo havendo diversidade de sexo e de idade. Todas as crianças do grupo apresentaram dificuldade em lidar com o meio, sentindo-se desajustadas, inadequadas e inseguras nos contatos sociais. Essa dificuldade gera sentimentos de inferioridade, chegando em alguns momentos, à depressão. Já que o contato com o meio é difícil, as crianças acabam se isolando e tornando-se introspectivas, tímidas e retraídas.

Outro aspecto de personalidade ligado à inadequação ao meio é o narcisismo, apresentado pela metade dos integrantes do grupo. Provavelmente esses problemas ocorram em consequência da doença, já que muitas pessoas tendem a excluir o *diferente*, agindo preconceitosamente. Em alguns casos, o paciente diabético pode não sofrer preconceitos sociais, mas sentir-se rejeitado devido à representação psíquica que tem de si mesmo enquanto portador do diabetes mellitus; ou seja, o paciente pode estar fantasiando um preconceito que não existe, por estar com uma baixa auto-estima e não estar superando os conflitos internos trazidos pela doença.

Outro aspecto apresentado por todos os participantes do grupo foi o conflito entre a impulsividade *versus* o controle intelectual e superegótico. Este traço de personalidade está muito ligado às características da doença, pois o paciente diabético tem que estar sempre se fiscalizando, controlando a alimentação, a contagem de carboidratos, a glicemia, a aplicação da insulina. Uma criança, durante um dos encontros, fez um desabafo a este respeito dizendo que não podia ficar nervoso, porque sua glicemia já se descontrolava e ela começava a passar mal.

Concordamos com Debray¹ ao afirmar que "o aparecimento da diabetes na vida do indivíduo, criança ou adulto, obedece necessariamente a causas multifatoriais" e que um trauma externo perceptível não pode ser, pois, "responsável, por si só, pela eclosão da doença". Entretanto,

1- Psicóloga Hospitalar, Mestre em Saúde Coletiva UEL/Pr, Docente CESUMAR - Maringá, Pesquisadora do Projeto Doce.

2- Psicóloga Clínica, Especialista em Psicologia Junguiana, Pesquisadora do Projeto Doce.

3- Acadêmica do Curso de Psicologia da UEM, Especializanda em Saúde Coletiva UEM, Pesquisadora do Projeto Doce.

e-mail:jbhartmann@uem.br

somos levados a valorizar o papel desse trauma, na relação com os primeiros sintomas da doença, pois nas atividades psicológicas desenvolvidas com o grupo de pacientes infantis, os mesmos apresentaram evidências que reforçam essa contribuição para o desencadeamento da doença. Em 75% dos participantes infantis deste primeiro grupo do Projeto Doce, foi constatada a vivência de alguma situação traumatizante, como acidente de carro e assalto e, ligada a esses traumas, aparece nos testes projetivos, a somatização em 50% do grupo.

Durante os encontros, as crianças apresentaram o medo da morte como algo muito presente em suas vidas. Sempre que exteriorizavam seus desejos e sonhos, projetados em animais ou plantas, o foco era com relação a viver bastante, crescer e nunca morrer.

A imaturidade também foi um aspecto apresentado por 50% do grupo. Este achado provavelmente se justifique, porque a doença exige vários cuidados e controle rigoroso, que podem gerar uma superproteção por parte dos familiares e, conseqüentemente, dependência e imaturidade.

Sabemos que após o diagnóstico e a constatação de que o diabetes é uma doença crônica, com repercussão ao longo de sua vida, o paciente determina mudanças internas (psíquicas) e externas (em seus hábitos e em suas atividades diárias), seja consciente ou inconscientemente. Ao defrontar-se com o processo de adoecer, o paciente vivencia diversos sentimentos, como regressão, perda da auto-estima, insegurança, ansiedade, negação da situação e, até mesmo, depressão. De acordo com a estrutura psíquica e dos recursos internos e externos, cada um lidará melhor ou pior, com a sua nova condição de saúde. É aí que entra o trabalho da equipe, instrumentando o paciente a decidir "como", "com quem" e "quando" fazer, além dos recursos que pode utilizar para lidar com o processo de adoecer que se instalou. Uma intervenção grupal, pretende instituir e constituir um lugar privilegiado de trocas, pois pode criar um clima de suporte e facilitar que situações conflitantes sejam compreendidas e compartilhadas por iguais.

No grupo de adolescentes/adultos, foi possível perceber como a doença crônica afeta a vida de cada um individualmente e do grupo como um todo. Constatou-se como o controle rígido imposto pelas modificações somáticas e as medidas adotadas para lidar com o diabetes, são extrapoladas para a vida psíquica do paciente, que se mostra extremamente controlado e contido do ponto de vista emocional. Parece que o mesmo controle adotado para a glicemia, para a alimentação, para os hábitos de vida e tantos outros, é adotado para o nível das emoções e reações. Manter o controle parece ser (do ponto de vista do paciente) a chave para o controle da doença, como afirma uma paciente de um grupo de diabéticos, citada por Mello Filho²: "se não controlar a emoção, não controla a doença".

Neste grupo de pacientes, o que se constatou no desenvolvimento do trabalho psicológico, foi extremo controle emocional e uma atitude passiva e receptiva, além de uma grande dificuldade para externar sentimentos e esboçar reações. Inicialmente estruturado com dinâmicas de sensibilização, o trabalho com este grupo foi realizado de forma a permitir descontração e a identificação de problemática entre os participantes. O que se observou foi uma pequena adesão e extremo controle, ou seja, uma reprodução das atividades do paciente no controle de sua doença. Parece que os pacientes adultos não têm mais idade para brincar, pois "os mais velhos não podem perder tempo com brincadeiras bobas". Ao brincar, o paciente pode relaxar, e se relaxar, corre o risco de perder o controle da situação. Quanto mais idade, maior esse sentimento.

Sabemos que a doença exige atenção e controle constantes. Trata-se de uma rotina bastante rígida e inflexível. Relaxar pode ser fatal! Pode descompensar... Pode levar ao

coma... É preciso que o paciente esteja constantemente alerta e possa defender-se de um mal, que pode lesar, paralisar ou matar. A doença é como um inimigo que pode ser "domado", controlado, mas que nunca vai ser derrotado definitivamente; assim, o paciente precisa permanecer em estado de alerta, o tempo todo. Isso pode gerar estresse, e este estresse permanente pode levar a uma despersonalização, assim como na Síndrome de Burnout³.

Depois que o paciente se habitua com a doença, adota os procedimentos que tem de realizar, estabelece uma rotina rígida que, por sua vez, acaba sendo internalizada e reflete-se em seus comportamentos, pensamentos e crenças, definindo na maioria das vezes, um envelhecimento psicológico, que pode ser constatado através de:

- rigidez física e de opiniões;
- amargura (pessimismo quanto ao futuro) e medo;
- negação de sentimentos para manter o controle de situações e racionalização;
- privação de prazeres, sem uma entrega;
- disciplina e inflexibilidade;
- incapacidade de agir com espontaneidade;
- visão do mundo permeada de limitações.

Apesar de todas essas características, o trabalho desenvolvido com este grupo demonstrou ser viável, pois os pacientes mais sensibilizados pelo diagnóstico e ainda em fase de aceitação e adaptação da doença, demonstram uma necessidade maior de compartilhar. A convivência dos pacientes, em diversos estágios de sua relação com o diabetes, simultaneamente, possibilita um reviver de experiências, angústias e sentimentos que, trabalhados adequadamente pelo coordenador do grupo, mostram-se extremamente produtivos. Escancarar os medos, as angústias e as ansiedades, possibilita diminuir o nível de estresse e a sua repercussão sobre o psiquismo, levando a um processo de autoconscientização e à abertura de novas possibilidades, rumo a uma maior flexibilização e autonomia do paciente na utilização de seus recursos psíquicos.

O terceiro grupo constituído foi com os familiares dos pacientes. Assim como a proposta do grupo adolescentes/adultos, o trabalho com o grupo de familiares iniciou-se com dinâmicas de sensibilização, que serviram para criar um clima de acolhimento e partilha, sempre tendo por horizonte, o fato de que os familiares necessitavam de um momento em que pudessem externar seus medos, angústias e ansiedades. E um espaço onde pudessem compartilhar e trocar o impacto e a repercussão da doença do familiar em suas vidas, mas principalmente para possibilitar a expressão da fragilidade e da insegurança, que acaba permeando os sentimentos dos pais e familiares, que precisam mostrar-se sempre fortes, sendo um porto seguro para onde o paciente corre nos momentos em que se sente ameaçado ou fragilizado. De modo geral, a adesão às dinâmicas foi bem aceita, com participação e partilha entre os familiares dos pacientes diabéticos. Estiveram presentes pais, avós, irmãos e parceiros. O conteúdo do campo grupal (estrutura que vai além da soma das partes) que se estabeleceu, permitiu uma permanente interação entre o grupo e a circulação de mecanismos de defesa primitivos (negação, controle onipotente, dissociação, projeção, idealização), ansiedades, mecanismos de defesa mais elaborados (repressão, isolamento, deslocamento e formação reativa) e pulsões (libidinais, agressivas e narcísicas). O grupo mostrou-se continente suficiente para possibilitar a circulação desses mecanismos, permitindo um processo de conscientização, partilha e crescimento, pois como já do domínio comum, os processos de adoecimento (principalmente em doenças crônicas como o diabetes) são muitas vezes sentidos e vividos pelos familiares e pacientes, como brutais, solitários, limitantes e assustadores. Todos

os envolvidos acabam encurralados pelo poder das crenças sobre e em relação à doença, cabendo ao profissional psicólogo, como coordenador de um processo grupal, permitir que a ferida provocada pela doença possa tornar-se cada vez menor.

Em grupo, os familiares, através de conversa com outros iguais, encontram uma maneira eficaz de ajudar o membro diabético nas medidas do cuidados, como já assinala Mello Filho², reforçando a convicção de que a interação e a escuta entre "iguais" favorece *feedback* e permite o "compartilhar". Os familiares aliviam-se ao descobrir que outros também compartilham de seu problema e que transitam por caminhos semelhantes.

Falar sobre a doença somática resulta numa meta terapêutica, porque possibilita a verbalização de conteúdos, abordando o "vivido" da doença, verbalizando medos e fantasias (que, muitas vezes, não são compartilhados com outras pessoas), possibilitando a busca de um sentido, que dê significado à doença.

Os resultados obtidos com o desenvolvimento do trabalho com os pais no Projeto Doce podem ser equiparados aos encontrados na experiência de Cramer e cols. apresentada por Mello Filho². Segundo aqueles autores, o conteúdo resultante do trabalho de escuta com pais e familiares de pacientes diabéticos pode ser sintetizado em experiências compartilhadas sobre os problemas ligados:

- ao diagnóstico e ao prognóstico da doença;
- às restrições alimentares;
- às injeções de insulina;
- ao risco de aparecimento do coma;
- à esperança da cura.

O grupo consegue funcionar como *continente*³, ou seja, demonstra capacidade de conter as angústias e as necessidades dos pais e possibilita a *holding*³ (cuidado). Através do *fenômeno da ressonância*³, a comunicação trazida por um membro do grupo ressoa em outro membro, transmitindo um significado afetivo equivalente, que facilita o contato com os sentimentos reprimidos, através do tema colocado por outro componente do grupo. No grupo, os

familiares podem exercitar sua *capacidade de socialização*³, melhorando com isso, aspectos de confiança básica.

Esse modo de funcionamento em grupo possibilita também o surgimento do fenômeno grupal conhecido como *pertencência*³, ou seja, os familiares sentem-se reconhecidos pelos demais componentes do grupo, como alguém que, de fato, pertence ao grupo e, ao mesmo tempo, pode ser diferente e emancipado dele. O campo grupal constitui-se como uma *galeria de espelhos*³, em que cada um pode refletir e ser refletido "nos" e "pelos outros".

Após a realização de todos os encontros, foi possível concluir que os resultados do trabalho da equipe foram positivos, pois ajudaram os pacientes e seus familiares a ampliarem sua relação com a doença e o tratamento, além de facilitar a exteriorização de seus sentimentos de medo, de ansiedade, de raiva, com relação à doença, partilhando experiências e trocando ajuda. Apesar dos resultados obtidos, e para que este trabalho seja ainda mais eficaz, julgamos importante um acompanhamento psicológico individualizado, para trabalhar aspectos mais profundos da *psique*, já que isso ficou prejudicado devido ao tempo restrito dos encontros. Além disso, a proposta do projeto prevê a possibilidade de extensão da intervenção de forma individualizada.

Referências Bibliográficas

- 1- DEBRAY, R. **O equilíbrio psicossomático: e um estudo sobre diabéticos**. Casa do Psicólogo, São Paulo, 1995.
- 2- CAMPOS, D. M. S. **O teste do desenho como instrumento diagnóstico da personalidade**. 33ª ed, Vozes, Petrópolis 2000.
- 3- MELLO FILHO, J. **Grupo e Corpo: psicoterapia de grupo com pacientes somáticos**. Artes Médicas, Porto Alegre, 2000.
- 4- HAMMER, E. F. **Aplicações clínicas dos desenhos projetivos**. Casa do Psicólogo, São Paulo, 1991.
- 5- ZIMERMANN, D. & OSÓRIO, L. **Como trabalhamos com grupos**. Artes Médicas, Porto Alegre, 2000.

EDUCAÇÃO EM DIABETES

I FEIRA DE EDUCAÇÃO E CONHECIMENTO EM DIABETES: ANÁLISE DE SEUS RESULTADOS

MIRNALUCI P. R. GAMA¹
CINTHIA R. CARDOSO²
CRISTINA A. SUGUIURA²
LUCIANE SAITO²
PATRÍCIA P. ÁLVES²
FERNANDA JUSTUS³
GEED⁴

Palavras Chave: educação e controle, diabetes mellitus, questionários
Key Words: Control and education, diabetes mellitus, questionnaire

Resumo

O Dia Mundial do Diabetes é comemorado a 14 de novembro. No ano de 2001, a Federação Internacional do Diabetes (IDF) estipulou, como enfoque principal, a relação entre diabetes e doença cardiovascular. A convite da IDF, o Projeto DOCE (Diabetes Objetivando Controle e Educação) organizou a I Feira de Educação e Conhecimento em Diabetes, oferecendo à população curitibana um projeto de conhecimento sobre a doença, abrangendo noções básicas em nutrição, exercícios físicos e controle estrito do diabetes. O objetivo da I Feira foi testar o conhecimento, através de questionários especializados e adaptados para nossa população, sobre a doença e sua prevenção, bem como modificar o estilo de vida e prevenir as manifestações crônicas decorrentes do mau tratamento do diabetes.

Abstract

November 14th is the World Diabetes Day. In 2001 the International Diabetes Federation (IDF) defined as subject the relationship between diabetes and cardiovascular disease. DOCE (Diabetes Objecting Control and Education) study was invited to participate. Therefore we organized "The 1st Diabetes Education and Knowledge Meeting". It provide to the Curitiba population the opportunity to learn about nutrition, work out and strict diabetes control. Our objective was also to test the knowledge about the disease, its prevention and how to postpone chronic complications by changing the life style and improving diabetes control.

Introdução

Os resultados dos estudos em educação e conhecimento em diabetes, realizados no fim do século passado, deram aos endocrinologistas que lutam para enfrentar a doença, a certeza de que é preciso a formação de uma equipe multidisciplinar. É necessário um perfeito entrosamento entre a equipe Educadora e o "educando", a fim de que o programa educacional tenha significado, em relação ao resultado obtido com o controle da morbidade e mortalidade das manifestações crônicas do diabetes.

A prevalência do diabetes tipo 2 no Brasil é de cerca de 7.6%, porcentagem esta que não conta com os novos critérios estabelecidos pela ADA (Associação Americana de Diabetes) e da OMS (Organização Mundial de Saúde), deixando de lado, portanto, cerca de mais de 50% dos casos não diagnosticados. A importância desses dados em relação à morbidade e mortalidade ainda não é conhecida¹.

A epidemia de obesidade que assola os países mais

desenvolvidos e, principalmente, aqueles em desenvolvimento, é um dos maiores fatores de risco na incidência de diabetes mellitus tipo 2².

Em 2025, há estimativa pela OMS de uma população mundial de diabéticos de cerca de 250 milhões^{1,8}. Para o Brasil, a prevalência de diabetes será de cerca de 1.500.000 pessoas^{2,3,4}.

É importante lembrar que o controle estrito do diabetes, uma doença crônica, demanda de gastos, mas que a longo prazo, com o controle das complicações crônicas, esses custos são compensados em relação à diminuição do número de internamentos e afastamento do trabalho.

Nos Estados Unidos, um dos países que mais investem no controle e detecção do diabetes, o gasto em 1997 foi de 77,7 bilhões de dólares, ou seja, U\$ 10,07 "per capita", em comparação aos gastos "per capita" de U\$ 26,69 dólares com outras doenças⁷.

O Diabetes Complication Control Trial (DCCT), um estudo multicêntrico de controle estrito e terapia intensiva do diabetes tipo 1, divulgado em 1993, teve um custo inicial estimado em U\$ 4.014/ano; 2,4 vezes mais que o gasto com terapia convencional (U\$ 1.666/ano). No entanto, com o acompanhamento no DCCT, o custo caiu para U\$ 2.337/ano, provavelmente pela diminuição da incidência das complicações da doença⁷. Observa-se, portanto, que o investimento no controle tem um alto custo inicial, mas plenamente compensatório, quando se obtém o resultado final com o controle da doença⁸.

Resultados obtidos pelo DCCT confirmam indiscutivelmente a necessidade da compensação do DM tipo 1^{7,8,9}. Outros estudos como UKPDS (United Kingdom Prospective Study) 1998, confirmaram que o controle da glicemia e da pressão arterial no DM tipo 2 diminuíam a alta mortalidade da doença¹¹.

O Kumamoto Study é um estudo clínico randomizado, em andamento há 10 anos, destinado a comparar o controle intensivo com o convencional em DM tipo 2 em uso de insulina¹⁰. Apesar de ainda não ter sido completado, já confirma precocemente os dados obtidos pelo DCCT e o UKPDS^{7,10,11}.

Numa simulação feita pelo Instituto de Saúde Pública Americana (NIH), através de um modelo de progressão da doença, pacientes intensivamente tratados viveram 5,1 anos a mais do que os tratados por terapia convencional, tendo um custo de 6,16 dólares por ano de vida adicional.

No presente estudo, os pesquisadores do Projeto DOCE procuraram mostrar o perfil de uma população da cidade de Curitiba, que procurou livre e espontaneamente a Feira de Educação e Conhecimento em Diabetes, em

1- Chefe do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

2- Residente do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

3- Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

4- Grupo de Estudo e Educação em Diabetes.

e-mail:m.gama@sul.com.br

novembro de 2001, data designada ao Dia Mundial do Diabetes.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado com os dados obtidos da "I Feira de Educação e Conhecimento em Diabetes", que se realizou no dia 14 de novembro de 2001, no SESC-Centro, em Curitiba. Este evento foi promovido pelo projeto DOCE e IDF.

O objetivo era divulgar informações sobre a doença, conscientizar a população-alvo sobre a necessidade do controle glicêmico e obter dados atuais quanto ao perfil do diabético em nossa cidade, bem como o nível de conhecimento da população sobre a doença.

A divulgação do evento foi realizada através de rádio e televisão, e também cartazes espalhados em terminais de ônibus, atraindo pessoas de várias regiões de Curitiba.

As 570 pessoas que participaram do evento eram recepcionadas por uma equipe de enfermagem da Faculdade Evangélica do Paraná, que avaliavam os índices antropométricos (peso, altura) e calculavam o índice de massa corporal (IMC), segundo a seguinte fórmula: $IMC = \text{peso} \times \text{altura}^2$.

Em seguida, era medida a cintura em centímetros, com paciente em pé, com a fita passando abaixo do umbigo sobre as cristas ilíacas. Após, eram submetidos a um questionário de triagem, baseado na ADA, 1997⁸, realizado por acadêmicos de medicina da Faculdade Evangélica do Paraná e médicos residentes do HUEC.

Eram considerados, na adaptação do questionário da ADA (1997), como critérios de risco:

- 1- História familiar de DM;
- 2- Feto macrossômico;
- 3- Obesidade (IMC maior 27 Kg/m²), principalmente obesidade andróide;
- 4- Tabagismo;
- 5- Hipertensão arterial.

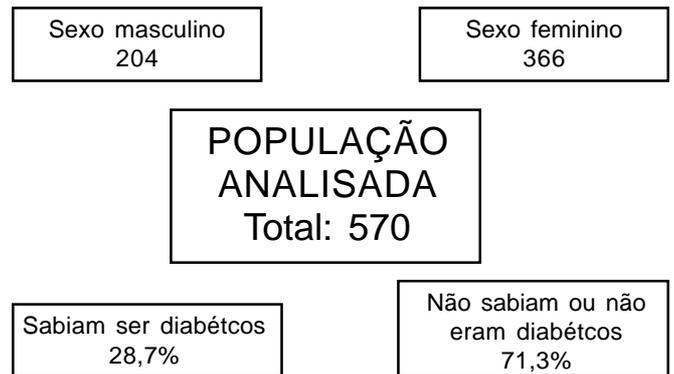
De acordo com os dados antropométricos e análise do questionário, o entrevistado era encaminhado para receber as seguintes orientações: (figura 1)

Após responder ao questionário de triagem para designação do risco, os participantes eram convidados a responder ao questionário baseado no "STARR COUNTY Questionnaire" e adaptado pela equipe do DOCE para nossa população. O Starr County Study^{5,6} é um estudo desenvolvido

para a população méxico-americana da fronteira dos Estados Unidos (Texas) com o México.

Este questionário foi desenvolvido para testar o grau de dificuldade em conhecimento e educação em diabetes, para uma população de baixo poder sócio-econômico; baseia-se em 28 ítems sobre conhecimento simples e básico da doença. As respostas dos questionários foram obtidas com o consentimento prévio dos entrevistados, baseado na declaração de Helsink (1964) e conforme aprovação do Projeto DOCE, como estudo multicêntrico de educação e conhecimento em diabetes, pela Comissão de Ética Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC.

RESULTADOS



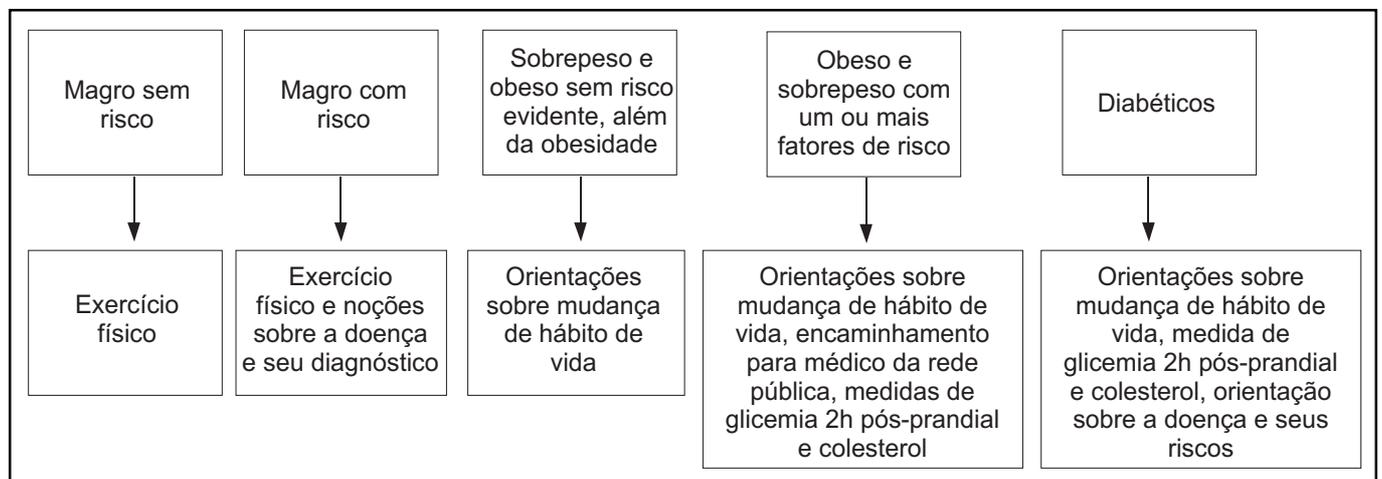
A faixa etária predominante encontrava-se entre 40-60 anos (44.4%). A maioria (84%) ou não tinha médico fixo ou não sabia o nome de seu médico.

Entre os fatores de risco, 20% apresentavam história de hipertensão, 20.4% das mulheres tiveram filhos macrossômicos, 50.8% dos entrevistados tinham história familiar de DM, 83.5% negaram tabagismo e 56% não realizavam atividade física regular.

Detectou-se 14,5% de DM com glicemia maior ou igual a 200 mg/dl entre os entrevistados ditos não diabéticos (59 de 406 entrevistados).

O questionário baseado no STARR COUNTY foi aplicado a 185 voluntários (25,2% do total de entrevistados), sendo 61% do sexo feminino; 90.2% tinham mais de 40 anos de idade; 69.7% tinham primeiro grau completo e apenas 4.86%, curso superior; 60.5% eram diabéticos e 17,2% eram familiares de diabéticos.

Figura 1 - Processo de encaminhamento da I Feira de Educação e Conhecimento em Diabetes



Sobrepeso IMC entre 25 e 27kg/m²

Obeso IMC > 27 kg/m²

Mudança de hábito de vida: orientações sobre dieta e atividade física

Deste questionário, os resultados mais significativos foram:

Perguntas	Sim	Não	Não sei
1. Comer muito açúcar causa diabetes.	80,54%	15,14%	4,32%
2. A causa mais comum de diabetes é a falta de insulina.	60%	14,05%	25,95%
3. A forma mais comum do Diabetes aparece quando engorda.	50,81%	29,73%	19,46%
4. O pâncreas dói se não produzir insulina.	32,43%	36,22%	31,35%
5. A falta de dieta no diabético faz subir o açúcar no sangue.	81,62%	15,14%	3,24%
6. Se sou diabético, gordo com pressão alta, meus filhos tem risco de ficarem diabéticos.	75,68%	13,51%	10,81%
7. O diabetes pode ser evitado com a dieta e exercício físico.	80%	11,89%	8,11%
8. O Diabetes tem cura.	20,54%	72,9%	6,49%
9. Um nível de açúcar no sangue maior que 200mg/dl é alto.	91,35%	5,41%	3,24%
10. Um açúcar no sangue menor que 100mg/dl no jejum é normal.	80,54%	8,11%	11,35%
11. O exercício faz bem para o diabetes.	89,73%	0,54%	9,73%
12. Muita comida aumenta o açúcar no sangue.	91,89%	7,03%	1,08%
13. A gordura é ruim para o diabetes.	96,22%	2,70%	1,08%
14. Sendo diabético devemos cuidar dos pés e das unhas com muito cuidado.	95,68%	10,8%	2,70%
15. O diabetes descompensado faz cegueira?	97,30%	2,16%	0,54%
16. O controle de pressão no diabético é importante.	98,3%	0,54%	1,08%
17. O diabético deve tomar a maioria das medicações para o resto da vida.	93,51%	5,41%	1,08%
18. A insulina faz vício	67,57%	18,92%	13,51%
19. Para quem usa insulina tremores, sensação de fome dores de cabeça significa que o açúcar abaixou muito.	51,36%	4,32%	44,32%
20. Toda grávida gorda com história de Diabetes na família deve fazer exames para diabetes.	76,76%	1,62%	21,62%
21. A dieta do diabético é muito difícil	52,97%	34,60%	12,43%
22. O diabetes é uma doença difícil porque sempre tem que fazer dieta ou tomar insulina.	79,46%	14,05%	6,49%
23. Ter diabetes faz o paciente mais infeliz.	44,86%	48,65%	6,49%
24. O diabetes é uma doença com tratamento caro devido à medicação e a dieta.	67,57%	23,54%	9,19%
25. O diabético tem medo de usar insulina.	39,46%	31,89%	28,65%
26. O diabético deve consultar o endocrinologista no mínimo 3 vezes ao ano.	90,27%	8,11%	1,62%
27. O diabético pode tomar vacinas.	63,79%	11,35%	24,86%
28. Se o diabético usa insulina ele pode sem medo reaproveitar a seringa de insulina.	11,89%	75,14%	12,97%

DISCUSSÃO

Dentro da proposta do IDF, que seria a detecção de fatores de risco já estabelecidos para a morbi-mortalidade em DM, a I Feira de Educação e Conhecimento em Diabetes organizada pelo Projeto DOCE e colaboradores, obteve algumas conclusões importantes, que podem ser usadas num programa de detecção de indivíduos de risco para desenvolver DM tipo 2 e DCV.

Baseados numa meta estratégica para redução de problemas do diabético, o DOCE tenta, através de educação continuada, melhorar os resultados, ou seja, trazer a glicemia o mais próximo possível da normalidade. Para isso, é necessário um programa de educação continuada, que pode ter seu início numa campanha em massa, despertando o interesse da população diabética a respeito da intervenção no seu estilo de vida, intervindo dessa forma, no mais importante fator de risco que é a obesidade¹⁴. A hipertensão arterial, tabagismo e dislipidemia são outros contribuintes para o desenvolvimento da síndrome plurimetabólica¹³.

Estudos como o UKPDS¹¹ e o Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)¹² mostram claramente que estes quatro fatores são preditivos de DCV. A OMS desenvolve, há 12 anos, um estudo com 4.743 pacientes para detectar os mais importantes preditores de mortalidade por doença coronariana (OMS – Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes MSVDD)¹³ confirmando, neste período, o envolvimento da clássica tríade na alta mortalidade do diabético. Este estudo propõe uma ampla divulgação de algoritmos e protocolos a serem seguidos por pacientes e profissionais de saúde¹³. O estudo de Framingham, em 1975, já estabeleceu um elo entre mortalidade por doença coronariana, 2 a 4 vezes maior em indivíduos diabéticos quando comparados a não diabéticos, e que o risco já estava presente antes mesmo do diagnóstico¹⁵.

Em 1997, o DIS (Diabetic International Study) apontou a hiperglicemia pós-prandial como um fator independente de risco para DCV e que este já estava presente há muito tempo, mesmo assintomático, antes do diagnóstico. Isto explica a alta prevalência de doença coronariana em indivíduos hiperinsulinêmicos e insulino-resistentes^{16,17}.

Como rastrear os indivíduos de risco em países em desenvolvimento durante uma campanha de detecção de doença?

Primeiro método de rastreamento:

Crítérios simples como pesagem, medida de cintura, quadril e cálculo do IMC são seguros para se estabelecer o primeiro fator de risco independente para doença coronariana: a obesidade.

A obesidade está associada com hiperinsulinismo, insulino-resistência e conseqüente alteração na secreção de insulina. Em adição ao grau de obesidade, o mais importante é o tipo de deposição de gordura, que predispõe ao risco. Em um estudo com os Índios Pima, que são altamente predispostos à obesidade e DM, cada 10% de aumento de peso foi associado com 40% de diminuição da primeira fase de secreção de insulina, em todos os pacientes que já eram portadores de intolerância à glicose²¹. Mostrou-se também que a perda de peso restaura a primeira fase de secreção de insulina. Esta alteração leva a um estado de hiperglicemia pós-prandial, muitas vezes sem diagnóstico, que conduz gradativamente a uma alteração de atividade secretória de insulina, criando-se um ciclo vicioso^{19,20,21}. Portanto, para o DM tipo 2, antes mesmo de se efetuar o diagnóstico, já se pode apontar os principais causadores da associação DM - DCV:

1. Resistência à insulina.
2. Disfunção de secreção da célula beta.
3. Hiperglicemia pós-prandial.
4. Aumento da produção hepática de glicose^{18,20}.

Estes problemas são independentes, mas quando um deles existe, sempre acarreta o agravamento do outro. A doença é, portanto, insidiosa e traiçoeira. Este período "inocente" pode durar 15 a 20 anos, até que a disfunção secretória se inicie. A intervenção nesta fase, com a simples mudança do estilo de vida, ocasiona perda de peso modificando o risco. Portanto, em uma campanha de detecção, a obtenção do IMC já é um critério seguro para se iniciar a intervenção e afastar os riscos de desenvolvimento de DM.

Segundo método de rastreamento:

Questionários com perguntas sucintas que nos forneçam informações que possam detectar indivíduos de risco²³.

A. História familiar de DM

A história de diabetes em parentes de primeiro grau aumenta o risco de desenvolver DM. Entre os Índios Pima, filhos de pais que desenvolveram o diabetes antes dos 45 anos de idade, têm pelo menos um risco 2 vezes maior para desenvolver a doença, em relação aos filhos de diabéticos que desenvolveram a doença mais tarde. Portanto, essa simples informação pode detectar o risco para doença. Filhos de diabéticos, preocupados com o risco de também serem diabéticos, procuram mais informações e mais conhecimento. Isto foi o que revelou o presente estudo.

B. Feto macrossômico

Filhos de mães com diabetes gestacional não diagnosticadas, possuem um risco maior para desenvolver intolerância à glicose e obesidade. Entre os Pimas, metade das crianças macrossômicas, filhos de mães com diabetes gestacional desenvolveram diabetes em torno de 24 anos, comparados a 9% dos que não eram macrossômicos^{20,24}.

Em nosso estudo, o número de mulheres sem diagnóstico de DM gestacional apresentando história de macrossomia fetal foi significativo. Portanto, essas duas informações deveriam fazer parte do inquérito feito ao

paciente de risco que procura uma campanha de detecção do diabetes.

C. Hipertensão arterial

A presença de hipertensão arterial em indivíduos obesos, associados a um ou mais fatores de risco citados, determina o diagnóstico de síndrome plurimetabólica. A associação entre hiperinsulinismo, hipertensão arterial, e esta com doença cardiovascular já ficou comprovada no estudo UKPDS¹³. É primordial que o diabético tenha pressão arterial (PA) menor ou igual a 130/80 mm/Hg e que o seu controle seja realizado, não importando o tratamento utilizado. Isto resulta numa redução do risco de DCV^{11, 25}.

O aumento da pressão sistólica está associado com acidentes vasculares cerebrais fatais no DM tipo 2²⁶. No DM tipo 1, a hipertensão sistólica e a retinopatia são fatores independentes de risco para doença cardiovascular. A hipertensão arterial foi associada com risco relativo de 1.82 para morte por diabetes, em 3.648 diabéticos participantes do estudo Hypertension in Diabetes Study (HSD)²⁷. A OMS - MSVDD mostrou que a pressão sistólica tem uma forte associação entre risco de morte por DCV, infarto coronariano fatal e doença vascular cerebral em homens e mulheres em ambos os tipos de diabetes¹³.

Nas respostas obtidas pelo questionário, houve uma alta informação sobre hipertensão arterial, mostrando ser este um método seguro de rastreamento em massa para risco de DM e DCV.

D. Tabagismo

O fumo é indubitavelmente um fator de risco independente para doença coronariana¹³ e doença vascular periférica. Em nosso estudo, a prevalência de não fumantes foi muito alta, mostrando com isso que campanhas bem feitas conseguem conscientizar a população.

Terceiro método de rastreamento

A. Glicemia pós-prandial

A hiperglicemia pós-prandial é aterogênica, pois leva a um aumento da glicosilação de lipoproteínas, com maior produção de partículas aterogênicas mais densas, denominadas de *small dense* LDL. Este tipo de lipoproteínas alteradas é mais suscetível à oxidação, permanecendo por mais tempo na circulação e fazendo danos irreversíveis ao endotélio^{18,19}. Quanto mais cedo for feita a intervenção em relação a modificação do estilo de vida ou for iniciado o tratamento farmacológico, mesmo antes da instalação da hiperglicemia de jejum, menor é o risco de desenvolvimento de DCV.

Foram detectados 14,5% de indivíduos cuja glicemia era maior ou igual a 200mg/dl, ou seja, com diabetes. Essa detecção foi possível devido ao rastreamento de pacientes portadores de dois ou mais riscos.

Questionário de autoconhecimento em diabetes

Além de rastrear os indivíduos de risco, os pesquisadores do DOCE quiseram saber o que a população conhece sobre a doença e, para testá-los, 185 pessoas foram submetidas a um questionário adaptado para pacientes diabéticos de descendência hispano-americana situados no Starr County Study⁵.

Com uma linguagem simples, baseados em testes de **sim/não** e **não sei**, composto por 28 itens, ele traz para o pesquisador, dentro de um projeto de educação, importantes respostas, a fim de que possa ser desenvolvido um trabalho voltado para este tipo de paciente com baixa escolaridade e situação econômica⁶.

O entendimento das respostas obtidas no Starr

County deu, ao nosso programa, uma oportunidade de conhecer melhor o paciente do nosso ambulatório de Hospital -Escola. Conhecê-lo como indivíduo, seus medos e sua ignorância frente à doença, e fazer com que o diabético seja aderente ao programa de educação.

Para que se obtenham bons resultados no processo de educação, é necessário:

1. Entender a situação econômica do paciente.
2. Saber conviver com suas condições e sua dificuldade em mudar os seus hábitos de vida.
3. Educar exige muito tempo, portanto a educação deve ser continuada.
4. Relação entre o grupo educador e o paciente é importante na obtenção de bons resultados.

Conclusão

Pesquisas têm mostrado que o conhecimento do paciente diabético em automonitorização, insulinização intensiva, mudança de estilo de vida, cuidados com os pés, são necessários para o efetivo controle da doença. A nossa análise comprovou que o paciente, por mais humilde que seja a sua condição social, procura um programa educativo e aprende com ele. É evidente que países em desenvolvimento como o nosso necessitam de cuidar melhor do seu doente crônico.

Referências bibliográficas:

- 1- SUCUPIRA, M.S.; SOUZA, I.S., LIMA DMS et al Diabetes Mellitus: prevalência e grupos de risco na população de Servidores da Secretaria. Especial de Editoração e Publicações do Senado Federal, **Diabetes Clinic**, 4(1);50-2, 2000.
- 2- National Center for Health Statistics:127-62, 1994.
- 3- MALERBI D.; FRANCO L.J; Multicenter Study of the Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in the Urban Brazilian Population Age 30-69 yr The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. **Diabetes Care**, 15 (11): 1509-16 nov., 1992.
- 4- OLIVEIRA, J. E; MILECH, A; FRANCO, L. J. The Prevalence of Diabetes in Rio de Janeiro, Brazil. The Cooperative Group for Study of Diabetes Prevalence in Rio de Janeiro. **Diabetes Care**,19(6); 663-6, 1996.
- 5- GARCIA, A.A.; VILLAGOMES, E.T.; BROWN S.; KOUZEKANANIK, K.; HANIS, C. Study Starr County Diabetes Education Study Development of the Spanish Language Diabetes Knowledge Questionnaire. **Diabetes Care**, 24:16-21, 2001.
- 6- BROWN, S.; GARCIA, A.; KOUZE KANANIK, K.; HANIS, C. Culturally Competent Diabetes Self Management Education for Mexicans Americans – The Starr Country Border Health Initiative. **Diabetes Care**, 25: 259-268, 2002.
- 7- DCCT Resource Utilization and Costs of Care in Diabetes Control and Complication Trial, **Diabetes Care**, 18(11): 1468 -1478, 1995.
- 8- American Diabetes Assosiation. Economic Consequences of Diabetes Mellitus in U.S.A. in 1997 **Diabetes Care**, 21:296-309, 1998.
- 9- American Diabetes Association Diabetes Vital Statistics. Alexandria V.A. **American Diabetes Association**, 1996.
- 10- SHICHIRI, M.; KISHIKAWA, H.; OHKUBO, Y.;WAKE, N. Long-Term Results of the Kumamoto Study on Optimal Diabetes Control in Type 2 Diabetic Patients, **Diabetes Care**, 23; (suppl 2) B21,B2, 2000.
- 11- TURNER, R.C.; MILLNS, H.; NEIL, H.A.W.; SHATTON, I.M.; MANLEY, S.E.; METHUEWS, D.R.; HOLMAN, R.R. for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group Risk Factors for Coronary Artery Disease in Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus: United Kingdom prospective Diabetes Study (UKPDS:23). **BMJ**, 316: 823-828, 1998.

- 12- STAMLER, J.; WENTWORTH, D.; VACCARO, O.; NEATON, J.D.; Diabetes, Other Risk Factors, and 12yr Cardiovascular Mortality for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. **Diabetes Care**, 16:434-444, 1993.
- 13- FULLER, J.H.; STEVENS, L.K.; WANG S-L. Risk Factors for Cardiovascular Mortality and Morbidity: The Who Multinacional Study of Vascular Disease in Diabetes. **Diabetologia**, 44(suppl 2); S54-S64, 2001.
- 14- GEED. Projeto DOCE – Proposta de um Estudo Multicêntrico com Diabéticos em Uso de Insulina. **Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental**, vol I, nº5, 15-18, 2001.
- 15- KANNEL, W.B.; MCGEE, D.L. Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study. **Jama**, 241:2035-8, 1979.
- 16- HAFFNER, S.M. The Importance of Hyperglycemia in the Non Fasting State to Development of Cardiovascular Disease. **Endocrine Rev**, 19:583-92, 1998.
- 17- HANEFELD, M. FICHER.; SCHEMEDREL, H. et al. Diabetes Intervention Study Multi -intervention Trial in Newly Diagnosed NIDDM. **Diabetes Care**, 14:308-17, 1991.
- 18- ELIASCHEWITZ, G.F. **Hiperglicemia Pós prandial**. Phoenix – Produções Editoriais – 2001 – São Paulo.
- 19- LYONS, T.J Lipoprotein Glycation and its Metabolic Consequence, **Am J. Cardiol**, 71:31B, 1993.
- 20- WEYER, C.; PRATHEY, R.E. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of Type II Diabetes Mellitus. **Diabetologia**, 44: 929-945, 2001.
- 21- KNOWLER, W.C.; PETIT, D.J.; SAAD, M.F.; BENNET, P.H. Diabetes Mellitus in Pima Indians: Incidence Risk Factors and Pathogenesis. **Diabetes Metab**, 6: 1-27, 1990.
- 22- MESSING, C.; BOUCHER, J.; ADAMS, C. et al. National Standards for Diabetes Self Management Education. **Diabetes Care**, 23: 682-689, 2000.
- 23- Stanley Feld and the Committee Members of the American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus the AACE System of Intensive Diabetes Self Management 2000, Up Date, American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology, **Endocrine Practice**, 6.(1), 2000.
- 24- SILVERMAN, B.L.; METZGER, B.E.; CHO, N.H.; LOEB, C.A. Impaired Glucose Tolerance in Adolescent Offspring of Diabetic Mothers. Relationship to Fetal Hyperinsulinism. **Diabetes Care**, 18:611-617, 1995.
- 25- PORTUESE, E.; ORCHARD, T.J. Mortality in Insulin Dependent Diabetes In: Harris, M.I. et al. (ed) **Diabetes in America** (NIH) Washington, pp 221-232, 1995.
- 26- CORB, J.D.; PRESSEL, S.L.; CUTLER, J.A. et al. Effect of Diuretic Based Antihypertensive Treatment on Cardiovascular Disease Risk in Older Patient With Isolated Systolic Hypertension. **Jama**, 276:1886-1892, 1996.
- 27- The Hypertension in Diabetes Study Group Hypertension in Diabetes Study (HDS): II Increased Risk of Cardiovascular Complications in Hypertensive Type 2 Diabetic Patients. **J. Hypertens**, 11:319-325, 2000.
- 28- MOY, C.S.; LA PORTE, R.E.; DORMAN, J.S. et al Insulin Dependent Diabetes Mellitus Mortality. **The Risk of Cigarette Smoking Circulation**, 82:37-43, 2000.

II Feira de Educação e Conhecimento em Diabetes

PROJETO DOCE[®]
(Diabetes Objetivando Controle e Educação)

DIAS: 13 E 14 DE NOVEMBRO DE 2002.

Cursos de Educação e Conhecimento do Diabetes para a População

Atualização em Diabetes para Clínicos, Nutricionistas, Enfermagem e Estudantes de Medicina.

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 em revista: RUCH, T. C. - Somatic sensation. In Ruch, T. C., Patton, H. D., Woodbury, J. M., Towe, A. L.: Neurophysiology, Saunders, Philadelphia, 1963, pp 330-332

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 Nomen-clature). Rev. Bras. Clin. Terap. 5: 1976 (fevereiro).

10 Os autores receberão dez exemplares da edição em que seu trabalho foi publicado (a título de separatas), que lhe serão enviados diretamente ao local em que o trabalho fora realizado. Separatas deverão ser encomendadas e previamente combinadas com a Direção Comercial.

11 Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor. Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho.

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**.