



ISSN 1517-6932

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 9 - NÚMERO 2

ABRIL / 2009

www.revistaendocrino.com



Trabalho infantil
Uma triste realidade do Brasil

NOVO - para pacientes com diabetes tipo 2

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

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

Potencializa Incretinas para um Controle Glicêmico Fisiológico



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

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

* DPP-4= Dipeptidil peptidase-4

Os estudos multicêntricos, duplo-cego, randomizados, de grupos paralelos e controlados com placebo que envolveram pacientes com diabetes tipo 2 avaliaram o perfil de segurança e a eficácia de JANUVIA em pacientes que não obtiveram controle adequado com dieta e exercício. Foi permitido tratamento de resgate com insulina. Os dados demonstrados são do final do período duplo-cego de 18 e 24 semanas (n= 323 e 741, respectivamente).

INDICAÇÕES: **Sitagliptina:** JANUVIA é indicado como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. **Januvia Combinação:** JANUVIA também é indicado para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 para melhorar o controle glicêmico em combinação com a metformina ou com um agonista de PPAR γ (por exemplo, tiazolidinediona) quando a dieta e os exercícios, além do agente único, não proporcionam controle glicêmico adequado. **CONTRA-INDICAÇÕES:** JANUVIA é contra-indicada para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos seus componentes. **ADVERTÊNCIAS:** **Genéricas:** JANUVIA não deve ser utilizada por pacientes com diabetes tipo 1 ou para o tratamento de contusão diabética. **Resposta fisiológica:** nos estudos clínicos de JANUVIA como monoterapia e JANUVIA como parte do tratamento combinado com a metformina ou a insulina, ainda não foi adequadamente estudado. **Insuficiência renal:** recomenda-se ajuste posológico para pacientes com insuficiência renal moderada ou grave e para pacientes com ITT que requerem hemodiálise (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO, Dose única para insuficiência renal**). **Gravidez:** este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não existem estudos adequados e bem controlados que avaliaram a segurança de JANUVIA nessa população. O uso de JANUVIA, assim como o de outros agentes hipoglicemiantes orais, não é recomendado na gravidez. **Lactação:** a sitagliptina é secretada no leite de ratos lactantes. Não se sabe se a sitagliptina é secretada no leite humano; portanto, JANUVIA não deve ser utilizado por uma mulher que esteja amamentando. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** nos estudos de interação medicamento e nos estudos clínicos, a sitagliptina não mostrou efeitos clinicamente significativos na farmacocinética dos seguintes fármacos: metformina, rosiglitazone, glimepirida, simvastatina, varfarina e anticoncepcionais orais (noretindrona ou etinilestradiol). Os pacientes em tratamento com digoxina devem ser monitorados de forma apropriada. Não é recomendado ajuste posológico de JANUVIA quando co-administrado com a ciclosporina ou outros inibidores de p-glicoproteína (por exemplo, tacrolimus); em um estudo, a ciclosporina demonstrou alterar de forma modesta, clinicamente não significativa, a farmacocinética da sitagliptina. Em uma análise da farmacocinética populacional dos estudos fase I e II foram avaliados 83 medicamentos concomitantes, aproximadamente metade dos quais eliminados predominantemente por via renal, e os resultados sugeriram que a sitagliptina provavelmente não seja susceptível a interações com outros medicamentos. **REAÇÕES ADVERSAS: ATENÇÃO:** este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso informe a seu médico. JANUVIA foi geralmente bem tolerado nos estudos clínicos controlados tanto em monoterapia como em tratamento combinado, e a incidência global de eventos adversos foi semelhante à relatada com o placebo. A descontinuação do tratamento por eventos adversos clínicos também foi observada com o placebo. Em quatro estudos controlados com placebo, três de 24 semanas e um de 18 semanas de duração, 1.082 pacientes receberam 100 mg/dia de JANUVIA e 778 pacientes receberam placebo (dos dados dos estudos também incluíam 456 pacientes que receberam 200 mg/dia de JANUVIA duas vezes a dose recomendada). Não foram relatadas reações adversas relacionadas ao medicamento que tenham ocorrido a uma incidência $\geq 1\%$ em pacientes que receberam JANUVIA. A incidência global de hipoglicemia em pacientes que receberam JANUVIA foi semelhante à observada com o placebo, com exceção da incidência mais alta de náuseas com a dose de 200 mg/dia abdominal (100 mg de JANUVIA, 2,3%; 200 mg de JANUVIA, 1,3%; placebo, 2,1%), náuseas (1,4%, 2,9%, 0,6%), vômitos (0,8%, 0,7%, 0,9%) e diarreia (2,0%, 2,6%, 2,3%). **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:** a dose recomendada de JANUVIA é de 100 mg em dose única diária com monoterapia ou em tratamento combinado com metformina ou um agonista de PPAR γ (por exemplo, tiazolidinediona). JANUVIA pode ser tomada com ou sem alimentos. Pacientes com insuficiência renal leve (clearance de creatinina [CrCl] ≥ 30 mL/min, correspondendo aproximadamente a níveis séricos de creatinina $>1,7$ e $\leq 3,0$ mg/dL em homens e $>1,5$ e $\leq 2,5$ mg/dL em mulheres), a posologia de JANUVIA é de 50 mg em dose única diária. Para pacientes com insuficiência renal grave (CrCl <30 mL/min, correspondendo aproximadamente a níveis séricos de creatinina $>3,0$ mg/dL em homens e $>2,5$ mg/dL em mulheres) ou com ITT que requerem hemodiálise, a dose de JANUVIA é de 25 mg em dose única diária. JANUVIA pode ser administrada independentemente dos horários da alimentação. O clearance de creatinina pode ser estimado a partir da creatinina sérica utilizando-se a fórmula de Cockcroft Gault (veja **CARACTERÍSTICAS FARMACOCÍNICAS, Parâmetros farmacocinéticos, Insuficiência renal**). **SUPERDOSE:** não existem experiências em humanos com doses acima de 800 mg. No caso de superdose, é razoável empregar as medidas de suporte habituais, por exemplo, remoção de material não absorvido do trato gastrointestinal, monitoramento clínico (inclusive a obtenção de um eletrocardiograma) e terapia de suporte, se necessário. A sitagliptina é moderadamente dializável, por hemodiálise; ainda não se sabe se a sitagliptina é dializável por diálise peritoneal. **REGISTRO MS: 1.8028.0172. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

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

MERCK SHARP & DOHME

MERCK SHARP & DOHME
on line
0800-012-22-32
E-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br

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

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

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

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

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

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

DIA DO TRABALHO – 1º DE MAIO

"Festa dos trabalhadores em todos os países, durante a qual o proletariado deve manifestar os objetivos comuns de suas reivindicações, bem como a sua solidariedade "(Declaração constante do documento aprovado pelo Congresso Socialista de Paris de 1889, que instituiu o dia 1º de maio como o Dia Mundial do Trabalho).

O dia 1º de maio é um feriado de caráter político, estando relacionado com a luta de trabalhadores nos séculos XVIII e XIX, sendo criado em 1889, por um Congresso Socialista realizado em Paris, cuja data foi escolhida, em homenagem à greve geral, ocorrida em 1º de maio de 1886, em Chicago, o principal centro industrial dos Estados Unidos, à época.

No Brasil, o dia do trabalho foi comemorado, pela primeira vez, em 1895, na sede do Centro Socialista em Santos, por iniciativa do Centro Socialista, entidade fundada em 1889, por militantes políticos. A data foi consolidada como o Dia dos Trabalhadores em 1925, quando o então Presidente da República, Artur Bernardes, baixou um decreto, instituindo o 1º de maio como feriado nacional.

Até o governo de Getúlio Vargas, o dia do trabalho era considerado pelos movimentos anarquista e comunista, uma oportunidade para passeatas e protestos. Contudo, quando o trabalhismo passou a ser difundido por Getúlio, a data começou a ser celebrada com festas e desfiles, anunciando, o governante, nesta data, as principais leis e iniciativas que atendiam as reivindicações dos trabalhadores.

Vargas criou o Ministério do Trabalho, Indústria e Comércio, regulamentou o trabalho da mulher e do menor, promulgou a CLT (Consolidação das Leis do Trabalho), garantindo o direito a férias e aposentadoria.

A atual Carta Política de 1988 trouxe importantes modificações, como a inclusão das normas trabalhistas no capítulo dos Direitos Sociais, já que nas constituições anteriores, situavam-se no âmbito da ordem econômica e social.

Os direitos fundamentais, dentre os quais encontram-se os direitos sociais insculpidos na Constituição vigente, são considerados como cláusulas pétreas, não podendo ser alteradas, concluindo-se que a Carta Constitucional de 1988 alçou os direitos fundamentais trabalhistas à condição de verdadeiros limites materiais à atuação normativa tendente à sua abolição, garantindo aos trabalhadores rurais e urbanos proteção e melhoria de condição social.

O artigo 7º da Carta Política de 1988 relaciona inúmeros direitos trabalhistas, entre eles, salário nunca inferior ao mínimo para os que percebem remuneração variável; adicional noturno, décimo terceiro salário; adicional de remuneração para as atividades insalubres ou perigosas; repouso semanal remunerado; férias anuais remuneradas, acrescidas de um terço do salário normal, estabilidade à gestante desde à confirmação da gravidez até cinco meses após o parto, licença maternidade e paternidade, entre vários outros.

O intérprete do direito do trabalho deve levar em consideração que a proteção dispensada ao trabalhador, além de ser um direito individual relacionado à dignidade da pessoa humana, é também, um interesse público de harmonizar o capital e o trabalho, indispensável à garantia do bem comum e à paz social.

A luta de hoje e de sempre de todos os trabalhadores, reside na manutenção dos direitos constitucionais adquiridos e assegurados, buscando-se, ainda, a imperiosa implementação de políticas públicas que visem à satisfação dos ideais de justiça proclamados pelo legislador constituinte, na medida em que o direito, acima de tudo, deve estar em conformidade com a realidade social.

LAURO AUGUSTO FABRÍCIO DE MELO
Desembargador do Tribunal de Justiça do Estado do Paraná

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

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

Editores Chefes

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

Editor Chefe

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

Editores

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

Editores convidados

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

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

Editor Revisor

Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

Revisores

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

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

Barbara Vicente Souza, Rafaela Perraro, Ana Carolina Ossowski, Camile Cruzeta


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

Impressão: Total Editora Ltda

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

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

e-mail: edipar@edipar.com.br

Revisão final:  Unidade de Diabetes Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

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

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

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

site: www.endocrino.com

e-mail: endocrinohuec@yahoo.com.br

Sumário

Editorial	985
Artigo de revisão	
Fisiologia do Ovário e Falência Ovariana <i>The main functions of the female reproductive system are to provide ovule and to give proper conditions to embryo growth and fetal development and birth.</i>	986
Contribuição Original	
Em Debate: Enteropatia Ambiental e Tendências Seculares da Média do Índice de Massa Corporal, Estatura e Idade da Menarca <i>In the last few decades, average body mass index (BMI) had increased in all ages, with reduction of malnutrition prevalence and increase of obesity</i>	993
Relato de caso	
Síndrome de Cushing Associada a um Tumor Neuroectodérmico Primitivo Periférico <i>A 15-year-old patient was admitted to the hospital because of weakness, weight gain, acne, striae, hirsutism, blood pressure increase and menstrual delay associated with lymph node enlargement</i>	1000
Artigos Originais	
Correlação entre Manifestações Clínicas, Marcadores Inflamatórios e Índice Funcional de Dreiser em Pacientes com Osteoartrite de Mãos <i>Osteoarthritis is the most common articular disease and it frequently affects hand joints</i>	1004
Ausência de Associação entre Erros Alimentares e Sobrepeso e Obesidade em Adolescentes. <i>The prevalence of dietary qualitative errors in adolescents from Curitiba was quite increased</i>	1008
Função dos Receptores Muscarínicos em Ilhotas Pancreáticas de Ratos Adultos é Prejudicada pela Má Nutrição Protéica Perinatal <i>Perinatal protein restriction has been indicated as cause of metabolic syndrome, which is associated with many physiopathologies</i>	1013

Capa: Dia do trabalho

Menina do Balde: www.arteduca.unb.br/galeria/mostra-arteduca-2008

Errata

Vol. 19, número 1, pg 973, janeiro 2009

No título:

" Na latitude 250, 24'sul", leia-se "latitude como 25 graus e 24 minutos sul",
Onde se lê "on latitude 250, 24'south" leia-se "latitude 25 degrees , 24 minutes south".

No texto da introdução

Segundo parágrafo, na trigésima sétima linha, onde se lê "latitude **240, 25' Sul**", leia-se "latitude **25 graus e 24 minutos Sul**".

No texto

Quarto parágrafo da discussão, linha 1 e 2, onde se lê "Porto Alegre (**300,01'S**)", leia-se "**30 graus e 01 minuto Sul** "
Na quarta linha deste mesmo parágrafo, onde se lê "São Paulo (**230,32'S**)" leia-se "São Paulo (**23 graus e 32 minutos Sul**)".

MINI REVISÃO

FISIOLOGIA DO OVÁRIO E FALÊNCIA OVARIANA OVARIAN PHYSIOLOGY AND OVARIAN FAILURE

JEANNE D GAMA*

Descritores: Função ovariana, Gonadotrofina, Folículo ovariano, Estrogênios
Key words: Ovarian function, Gonadotropin, Ovarian follicle, Estrogens

Resumo

As principais funções do sistema reprodutor feminino são produzir o óvulo para fertilização pelo espermatozóide e dar condições apropriadas para implantação do embrião, crescimento, desenvolvimento fetal e nascimento. A regulação endócrina do sistema reprodutor é dirigida pelo eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Nesta revisão o autor descreve a fisiologia ovariana e doenças associadas ao sistema reprodutor feminino. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 986-992.**

Abstract

The main functions of the female reproductive system are to provide ovule and to give proper conditions to embryo growth and fetal development and birth. The endocrine regulation of the female reproductive system is done by the hypothalamus / pituitary / ovarian axis. In this study, the author describes ovarian physiology and the diseases associated to the female reproductive system. In this review, the author describes ovarian physiology and diseases associated female reproductive system. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 986-992.**

INTRODUÇÃO

Os ovários são considerados os principais órgãos do sistema reprodutor feminino. Suas funções são: formação e liberação do óvulo, além de produção dos dois principais hormônios femininos: estrogênio e progesterona. Funcionalmente, os ovários consistem de uma camada externa – córtex, que contém diferentes folículos e seus remanescentes apoptóticos envolvidos por tecido conjuntivo. Internamente – medula contém tecido conectivo vascular e células hilares, que contribuem para a produção de testosterona (1).

Durante o desenvolvimento folicular, as células epiteliais diferenciam-se em células granulosas e uma camada de células do estroma é transformada dentro das células teca.

A formação dos folículos começa antes do nascimento, e seu desenvolvimento e maturação continuam ininterruptamente da puberdade até o fim da fase reprodutiva da mulher (2).

Com relação aos esteróides ovarianos, estes derivam do colesterol. O ovário pode sintetizar o colesterol originalmente e também utilizar o colesterol obtido das lipoproteínas circulantes como substrato para a formação de esteróides. O estradiol (E2) é o principal estrogênio secretado pelo ovário e o mais potente. A estrona também é produzida pelo ovário, mas a maior parte dela é formada pela conversão extra glandular de androstenediona nos tecidos periféricos. A progesterona é o principal hormônio secretado pelo corpo lúteo, sendo responsável pela indução da atividade secretora no endométrio uterino iniciada pelo estrogênio, na preparação para implantação do ovo fertilizado. A progesterona também induz uma reação decidual no endométrio. Outros efeitos incluem inibição das contrações uterinas, um aumento na viscosidade do muco cervical, desenvolvimento glandular mamário e aumento na temperatura corporal basal (efeito termogênico) (18).

O ovário sintetiza vários esteróides de 19 carbonos, incluindo a diidroepiandrosterona, androstenediona, testosterona e diidrotestosterona, principalmente nas células do estroma e da teca. O principal esteróide de 19 carbonos ovariano é a androstenediona, parte da qual é secretada dentro do plasma e parte convertida em estrogênio pelas células da granulosa, ou em testosterona nas células intersticiais. Apenas a testosterona e a diidrotestosterona são androgênios verdadeiros que interagem com o receptor de androgênio, exercendo quando em hipersecreção, sinais de virilização nas mulheres (1,2,18).

O ovário também é responsável pela secreção de outros hormônios como a inibina. Este hormônio, em suas duas isoformas (A e B) é responsável pelo mecanismo de retroação negativa na liberação do FSH pela unidade hipotalâmica-hipofisária. A ativina também é secretada pelo folículo e pode intensificar a secreção de FSH, assim como ter efeitos locais na esteroidogênese ovariana (1,2,3).

CRESCIMENTO FOLICULAR

Os oócitos são detectados a partir da 16ª semana de vida intra-uterina sendo que a grande maioria deles desaparece depois do quinto mês de vida, quando aproximadamente 7 milhões de células germinativas são reportadas. Ao nascer a menina possui aproximadamente um milhão de folículos primordiais e inicia a vida reprodutiva na primeira menarca com 0,5 milhão de folículos (1,2). A perda folicular mensal é fixada em cerca de 1000 por mês. Uma vez iniciado o crescimento todos os folículos recrutados chegam maturados na ovulação, no entanto somente um é o escolhido para cumprir a função procriadora, os demais tornam-se atresícos (2). Os folículos estão presentes em ambos os ovários em qualquer fase do ciclo menstrual sob todas as formas de maturação. A seleção entre maturação e atresia varia com a idade (1,2).

Quando o folículo entra em fase de crescimento inicia-se a proliferação da granulosa. Em um segundo tempo independente do suplemento sanguíneo o estroma se alinha ao redor da lâmina basal, diferenciando-se em teca externa e teca interna onde estão situados em fase precoce receptores do LH (2,3,4).

O desenvolvimento de cavidades antral divide a granulosa em células distribuídas ao redor do oócito e células da membrana. Neste momento pode-se detectar receptores para o FSH nas células da granulosa (1).

O número de células da granulosa é fundamental para o avanço no desenvolvimento dos estágios de maturação folicular. Cerca de 400 folículos, sob condições normais chegam à maturação no decorrer de toda a vida (3). O estresse oxidativo aumenta a atresia, induzindo a apoptose, diminui a ação das gonadotrofinas e de vários fatores de crescimento responsáveis pela sobrevivência dos folículos (4).

O folículo só se torna dependente do FSH após estágio de desenvolvimento mais avançado, fato este comprovado em animais hipofisectomizados (2,4). Em ratos observou-se que a diferenciação das células da teca e o crescimento antral necessitam da ação do LH desde os estágios iniciais (1,2,4).

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

MUDANÇAS ENDÓCRINA INTRA OVARIANAS:

A maioria das enzimas envolvidas na esteroidogênese pertence à família P450. Este grupo de enzimas inclui:

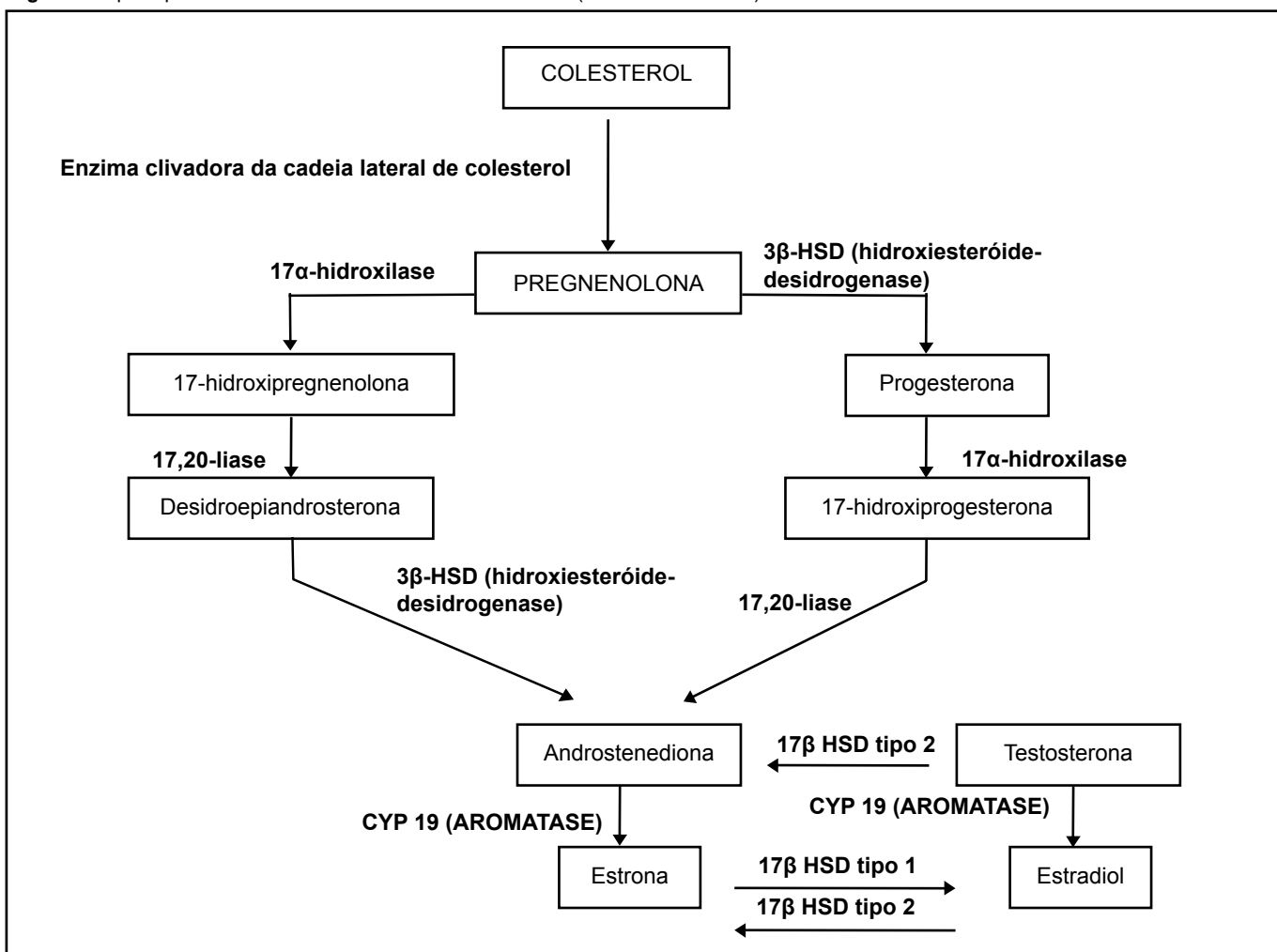
- 1) Clivagem da cadeia lateral do colesterol convertendo-o em pregnenolona
- 2) A P450C17 que converte a pregnenolona e a progesterona em androgênios; dehidroepiandrosterona e androstenediona respectivamente
- 3) O complexo enzimático de aromatase que converte a androstenediona e testosterona em estrogênios (estrona e E2) respectivamente.

Para que haja a expressão das enzimas ligadas ao P450 é necessária a ação de um fator de transcrição denominado *Ad4-binding protein* (fator 1 da esteroidogênese), importante para as fases de conversão hormonal P450 dependentes (3).

Duas enzimas não fazem parte do P450: a 3 beta hidroxisteróide desidrogenase que converte os $\Delta 5$ esteróides como a pregnenolona a $\Delta 4$ esteróides como a progesterona e a 17 cetosteróide redutase que converte a androstenediona em

testosterona. A enzima passo limitante da síntese de esteróide é a que promove a clivagem da cadeia lateral do colesterol. As células da teca são fonte de androgênios foliculares principalmente a androstenediona enquanto a granulosa produz somente E2 (1,2). A P450 está restrita à célula da teca. A P450C17 aumenta dramaticamente nos folículos pré ovulatórios até a fase folicular tardia. A teca interna responde ao LH com a síntese de androgênios que são transferidos para o compartimento intrafolicular. Em estágios avançados de desenvolvimento as células da granulosa são responsivas ao FSH sendo capazes de converter o substrato derivado da teca em E2 (2). Por esta razão estes esteróides estão presentes em grandes quantidades nos folículos de todos os tamanhos. Folículos atresícos (de 2mm a 13mm de diâmetro) contem grandes quantidades de androgênios (3,4). Grandes folículos (> 8mm de diâmetro) em fase folicular tardia contem grandes quantidades de E2. É necessário para saúde do folículo um elevado índice intra folicular de E2/androgênio sendo que a quantidade de E2 está diretamente associada à expressão "in loco" da aromatase (1,4,5,6) **Fig1**.

Figura 1: A principal via da biossíntese de esteróides no ovário (modificado REF 18)

**EM DISCUSSÃO: O ESTROGÊNIO É NECESSÁRIO PARA O DESENVOLVIMENTO FOLICULAR?**

O desenvolvimento folicular no humano está fortemente ligado ao aumento da produção de E2 pelo folículo. Em ratos tem sido demonstrada a presença de receptores de E2 na granulosa e a existência de ação autócrina deste, em relação à estimulação do FSH para proliferação da célula da granulosa, indução da aromatase, produção de inibina, controle da síntese de receptores para E2, FSH e LH (2,5,6,7).

O E2 também exerce ação parácrina nas células da teca através da inibição da produção de androgênios e efeito "anti-apoptótico" nos folículos (2,6).

Estes fatos foram comprovados em macacas, no

entanto em humanos a presença de receptores para E2 não puderam ser comprovados pelos métodos mais avançados de imunohistoquímica (7,8). Os receptores para androgênio, no entanto, tiveram sua presença comprovada por estas técnicas na teca de ovário humano. Atualmente discute-se a sensibilidade dos métodos usados para a detecção de pequeno número de receptores de E2 na granulosa (6). Recentes exames para investigação do tecido ovariano são agora incluídos na pesquisa de patologia ovariana como imunocitoquímica com visualização de proteínas teciduais, hibridização in situ para detecção de DNA ou RNA (1,8). Entretanto até o momento não foi comprovada em humanos a necessidade do E2 para o desenvolvimento folicular. Parece que em condições fisiológicas

o aumento do E2 simplesmente coincide com o crescimento folicular (7). Durante a fase folicular do ciclo menstrual normal o E2 é muito importante para a estimulação da proliferação endometrial, produção de muco e indução do pico de LH no meio do ciclo (1,6,7,8).

REGULAÇÃO DA FUNÇÃO OVARIANA PELAS GONADOTROFINAS:

A liberação pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo estimula a liberação de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) pela hipófise.

A secreção de GnRH é regulada pela dopamina, serotonina, β -endorfina e norepinefrina. Tanto o FSH quanto o LH estimulam a produção de hormônio ovariano através de uma ligação transmembrana do receptor da proteína G, causando ativação da subunidade $G\alpha$ -estimuladora, na qual interage com adenilato ciclase para gerar aumento de monofosfato adenosina cíclico (AMPC), levando a ativação da proteína kinase A. O AMPC também serve como segundo mensageiro mediando retro-alimentação positiva das proteínas regulatórias esteroidogênicas e do sistema enzimático do citocromo P450, levando a um aumento na produção ovariana de estradiol e progesterona. Estes são os dois principais hormônios envolvidos na regulação da função ovariana e controle do ciclo reprodutivo (8,9,10,11). Várias formas de FSH são sintetizadas e secretadas pela pituitária anterior com base na estrutura de oligossacarídeos das glicoproteínas. Já foram isoladas 20 isoformas do FSH, dentre elas as de maior importância são as básicas e as acidificadas, porém, somente as isoformas básicas tem maior biopotência *in vitro* (10,11,12,13).

É interessante relatar que as formas acidificadas do FSH estão relacionadas à seleção folicular enquanto a ruptura folicular está relacionada à forma básica. É discutida se a ação destas isoformas do FSH é devido a diferentes técnicas de bioensaio usadas para detecção *in vitro*, sendo necessários maiores estudos para se chegar a conclusões decisivas do papel da isoforma do FSH no folículo (10,13). Estas isoformas também podem interferir na união do FSH com seu receptor e também com o sinal hormonal pós receptor (1).

As variações na liberação pulsátil das gonadotrofinas resultam em uma resposta cíclica da função ovariana: a cada 28 dias, e pode ser dividida em duas fases de 14 dias cada:

Fase folicular: o FSH é responsável pelo recrutamento de um único folículo, crescimento folicular e síntese de estrogênio durante esta fase do ciclo ovariano. Antes da seleção do folículo para ovulação, as células granulosas são responsáveis somente ao FSH. Alguns folículos (10 a 20 de ambos os ovários) são recrutados, mas apenas o que está em maior desenvolvimento torna-se o escolhido para ser maturado e ganhar a dependência do FSH (2).

Para manter o crescimento folicular é necessária uma variação individual de secreção do FSH entre 5,7 a 12,0 IU/L como foi demonstrado pelo uso endovenoso de gonadotrofina em paciente com PCO (Síndrome dos ovários policísticos) (9,10). Por isso um crescimento multifolicular pode acontecer mesmo quando se usa uma baixa dose de FSH nos protocolos de indução de ovulação (1,2).

Todas estas observações sugerem que o folículo dominante só é escolhido em fases tardias da fase folicular. Caso este seja removido nesta fase, novo folículo é recrutado para subsequente ovulação (11,12).

Com a maturação folicular a ligação FSH e seu receptor estimula e ativa a adenilato ciclase, levando a um aumento na produção de AMPC. Este acúmulo de AMPC coincide com a expressão e retroalimentação positiva dos receptores de LH (14). Embora a função ovariana seja regulada primariamente pelo LH e FSH, o ovário é uma fonte de hormônios protéicos e de fatores de crescimento, como a inibina e a ativina, que

desempenham um papel importante na função e regulação ovariana. (2)

Interferência dos fatores de crescimento na ação intra ovariana do FSH

O FSH é máximo na fase folicular inicial. Em contraste o E2 inicia seu aumento no meio da fase folicular. O período de espera entre o FSH (máximo estimulado) e a liberação de E2 (em quantidade máxima) pode ser explicado pela inibição precoce do FSH intra ovariano na fase folicular ou pelo aumento da ação do FSH dentro do folículo dominante (11). Apesar de haver queda do FSH na fase folicular tardia o folículo dominante continua a ser maturado mostrando que deve haver uma modificação de sinalização do FSH dentro do ovário nesta fase. Alguns estudos tentaram comprovar a interferência dos fatores de crescimento tipo IGFII na ação do FSH, porém não se chegou a nenhuma conclusão (13,14).

As inibinas

Estudos tem mostrado que a inibina tem um papel significativo no mecanismo de retroação dentro de um folículo dominante. Os níveis de inibina dentro da circulação ovariana não diferem dos encontrados no ovário contralateral e na circulação periférica. Com técnicas modernas de ensaios para inibina conseguiu-se detectar as alterações nas subunidades de inibina. Com isso pode-se demonstrar um profundo aumento de inibina B em fase folicular precoce mostrando que esta é secretada na fase de recrutamento dos folículos colaboradores. O aumento da inibina B limita a duração do aumento do FSH com retroação negativa na pituitária, o que é crucial para o desenvolvimento de um único folículo. Com o avançar da idade esta fase está associada com diminuição da secreção de inibina B devido à diminuição do recrutamento folicular (1,2,15).

Fase lútea:

LH é responsável pela ovulação e formação do corpo lúteo e pela produção de estrogênio e progesterona pelo corpo lúteo.

A maturação final dos folículos ovarianos começa na puberdade. À medida que a puberdade se aproxima, há aumento das secreções de FSH e LH, possivelmente secundário ao aumento da secreção episódica ou pulsátil do GnRH pelo hipotálamo. O aumento na secreção de estrogênio exerce retroalimentação positiva, que leva a uma exacerbação na liberação pulsátil de LH e posteriormente à menarca e ovulação, após as quais as concentrações plasmáticas de gonadotrofinas alcançam os valores adultos, mas variam ao longo do ciclo menstrual (13).

O CICLO MENSTRUAL NORMAL

O ciclo menstrual divide-se em uma fase folicular ou proliferativa e uma fase lútea ou secretora. Existe um sistema tônico de inibição e estimulação desencadeado pelo estrogênio que envolve o hipotálamo e a hipófise, a retroação negativa suprime o GnRH e inibe a produção de gonadotrofinas. A retroação positiva associa-se a uma frequência aumentada na secreção de GnRH e intensificação da sensibilidade hipofisária ao GnRH. A secreção de FSH e LH está fundamentalmente sob o controle de retroação negativa pelos esteróides ovarianos (particularmente estradiol) e pela inibina (que seletivamente suprime o FSH), mas a resposta das gonadotrofinas aos diferentes níveis de estradiol varia durante o ciclo menstrual (2,5,15).

A duração do ciclo menstrual é definida como o momento de início de um episódio de sangramento menstrual até o início do próximo. Nas mulheres em idade reprodutiva, os ciclos duram 28 ± 3 dias e a duração mediana do fluxo é de 4 ± 2 dias. Ciclos menstruais mais longos (geralmente caracterizados por anovulação) ocorrem na menarca e perto do início da menopausa. No final de um ciclo, os níveis plasmáticos de estrogênio e progesterona caem, e os níveis circulantes de FSH aumentam. Sob a influência do FSH, o recrutamento folicular resulta no desenvolvimento do folículo que será dominante

durante o ciclo seguinte (1,7,9).

Após o início da menstruação, o desenvolvimento folicular continua, mas os níveis de FSH diminuem. Aproximadamente 8-10 dias antes do pico de LH no meio do ciclo, os níveis de estradiol plasmático começam a elevar-se como resultado da síntese de estradiol pelas células da granulosa no folículo dominante. Durante a segunda metade da fase folicular, os níveis de LH também se elevam. Logo antes da ovulação, a secreção de estradiol alcança um pico e então cai (2).

No início da fase lútea, as gonadotrofinas plasmáticas diminuem e a progesterona plasmática aumenta. Um aumento secundário nos estrogênios causa supressão adicional de gonadotrofina. Perto do final da fase lútea, os níveis de progesterona e estrogênio caem, e os de FSH começam a aumentar para iniciar o desenvolvimento do próximo folículo (geralmente no ovário contralateral) e do próximo ciclo menstrual (16).

Concomitante com a diminuição do estrogênio e da progesterona e o declínio da função do corpo lúteo na fase lútea tardia, ocorre intenso vasoespasmato nas arteríolas espirais que suprem de sangue o endométrio, causando necrose isquêmica, descamação endometrial e sangramento (11). O início do sangramento marca o primeiro dia do ciclo menstrual. Em torno do quarto a quinto dias, o endométrio está fino. Durante a fase proliferativa, o crescimento glandular do endométrio é mediado pelo estrogênio. (2,15)

FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA

O hipogonadismo primário em mulheres é definido como uma falência gonadal acompanhada por altas concentrações de FSH, é portanto, um hipogonadismo hipergonadotrófico. Ocorre em mulheres de todas as idades, incluindo adolescentes como causa primária de amenorréia, e em mais velhas, como menopausa (2,16).

A falência ovariana prematura é definida como hipogonadismo na mulher com menos de 40 anos de idade. É caracterizada por perda de oócitos, falta de formação de folículos e de produção de estrogênio pelos ovários e infertilidade. Existem muitas causas conhecidas de falência ovariana, incluindo defeitos cromossômicos como síndrome de Turner e carreadores da pré-mutação da síndrome do X frágil, exposição a certas drogas e doenças auto-imunes. Muitas destas causas conhecidas são extremamente raras e a maioria dos casos de falência ovariana prematura ainda é considerada idiopática (1,6).

O desenvolvimento ovariano normal é dependente de uma cuidadosa cascata de eventos, tendo como resultado, etapas de síntese e conversão hormonal potenciais para a ocorrência de defeito da função ovariana. Estas alterações podem ser divididas em duas categorias: atresia folicular acelerada – incluindo defeitos cromossômicos, doenças auto-imunes e toxinas ovarianas; e estímulo folicular anormal – com defeitos nas enzimas esteroidogênicas e nos receptores ovarianos de gonadotrofinas. Outras causas teóricas seriam ausência de migração de células germinativas ou defeitos no desenvolvimento ovariano (1,2).

Atresia folicular ovariana

Síndrome de Turner (disgenesia gonadal): a falta de um segundo cromossomo X é a causa mais comum de defeitos cromossômicos em humanos, ocorrendo em mais de 1,5% das concepções, 10% dos abortos espontâneos e 1/2500 nascidos vivos. O conjunto de sinais e sintomas da síndrome inclui linfedema congênito, baixa estatura, hipogonadismo primário que pode ocorrer antes ou depois da puberdade, doenças auto-imunes, defeitos morfológicos específicos do desenvolvimento facial, cardiovascular urológico e estrutura óssea; a função mental pode ser normal. Os ovários nesta síndrome consistem caracteristicamente em pequenos amontoados de tecido conectivo e nenhum folículo ou apenas poucos folículos atrésicos (“*streak gonads*”). A maioria das mulheres tem

ausência do desenvolvimento puberal e amenorréia primária; outras podem ter ciclos menstruais normais, poucos estigmas, e somente na vida adulta desenvolvem amenorréia secundária. Uma pequena porcentagem de portadoras da síndrome não tem defeitos morfológicos ou hipogonadismo. O fenótipo da síndrome depende da alteração cromossômica. O diagnóstico da síndrome de Turner é estabelecido pela análise do cariótipo (2,5,16).

Carreadores da pré-mutação da síndrome do X frágil: a síndrome do X frágil é uma forma de retardo mental ligada ao X, sendo uma das mais comuns causas de retardo mental no mundo. A base genética desta síndrome é complexa. Indivíduos afetados possuem alterações na região do gene FMR1. Portadores de pré-mutação parecem ter um aumento na expressão do RNA mensageiro do FMR1, uma redução, mas não ausência da proteína FMR1. O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia agora recomenda que mulheres com falência ovariana prematura ou um elevado nível de FSH antes dos 40 anos de idade e sem causa conhecida seja avaliada para pré-mutação do FMR1. Apesar das mulheres com falência ovariana prematura terem infertilidade relativa, muitas ainda estão tentando conceber quando o diagnóstico da mutação é feito. A descoberta de que pode ser carreadora de mutação genética de uma síndrome que cursa com retardo mental pode ajudar estas mulheres a decidir sobre a gravidez (16).

Toxinas ovarianas: drogas quimioterápicas e radioterapia são as causas mais comuns de falência ovariana induzida por toxinas. Outras toxinas ovarianas como o vírus da caxumba tem sido associado com orquite e falência testicular em homens e provavelmente, ooforite e falência ovariana na mulher. Outras toxinas podem ter efeito mais leve na função ovariana, como o fumo causador de menopausa que se instala aproximadamente dois anos antes, em fumantes comparadas a não-fumantes (3,6,16).

Falência ovariana auto-imune: a auto-imunidade foi primeiramente postulada como causa de hipogonadismo primário quando diagnosticada em algumas mulheres com insuficiência adrenal e/ou hipotireoidismo. Estas mulheres eram incluídas como portadoras de síndrome da falência poliglandular auto-imune tipos I e II, associadas a auto-anticorpos contra múltiplos órgãos endócrinos. Há uma forte evidência histológica que a falência prematura ovariana, quando ocorre em associação com auto-imunidade adrenal, seja uma entidade específica mediada por uma intensa infiltração linfocítica das células tecais. Nesta desordem, os folículos primários são poupados, logo teoricamente a função ovariana pode ser restaurada se um regime de imunossupressão seguro e efetivo for desenvolvido (15).

Estímulo folicular anormal: Existem três grandes mecanismos de estimulação folicular anormal: mediadores endógenos de ativação dos receptores de gonadotrofinas, defeitos nas enzimas esteroidogênicas e secreção biologicamente inativa de gonadotrofinas (17,18).

Moduladores intra ovarianos: muitas substâncias funcionam como reguladores parácrinos da resposta ovariana. A produção ovariana anormal de qualquer um destes moduladores poderia causar hipogonadismo primário diretamente ou por redução da resposta celular às gonadotrofinas. Uma mutação na proteína BMP15 foi identificada em duas mulheres portadoras de falência ovariana precoce. Esta proteína é uma das envolvidas na morfogênese óssea e que também exerce função parácrina e sinalizadora no desenvolvimento folicular (1,2,4).

Defeitos nas enzimas esteroidogênicas: algumas das causas incomuns de hiperplasia adrenal congênita são devido a defeitos genéticos nas enzimas envolvidas na biossíntese de estradiol e androstenediona em adição à biossíntese de cortisol. Estes defeitos podem ocorrer no ovário resultando diminuição do estrogênio com concentrações séricas elevadas de FSH. Um defeito enzimático importante é a mutação na enzima regulatória esteroidogênica aguda (StAR)- (2,8,10).

Mutação no receptor de FSH: Mutação do gene do receptor de FSH ocasiona dificuldade de ligação do hormônio ao seu receptor, com alteração do recado hormonal intra celular. Este defeito, no caso do FSH, resulta em abolição e ou diminuição da aromatização dos precursores em estradiol, cursando com hipogonadismo hipergonadotrófico. Estudos mostraram mutação no gene do receptor de LH, identificado em homens com hipogonadismo, sendo que as mulheres afetadas na família apresentaram amenorréia secundária, com altos níveis séricos de LH, e concentrações normais de FSH (17).

DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA DA AMENORRÉIA

A menstruação é um fenômeno cíclico que requer integridade do eixo gonadotrófico (sistema nervoso central, hipotálamo, hipófise e ovários). Na ausência de fecundação e nidação, o sangramento uterino ocorre em torno de 14 dias após a ovulação, devido à queda dos níveis circulantes de esteróides sexuais (1,2,5,7).

É classificada como amenorréia primária, a ausência de menarca até os 14 anos de idade, em meninas sem desenvolvimento puberal, ou até os 16 anos de idade, independentemente da presença ou não de caracteres sexuais secundários. Amenorréia secundária é a ausência de menstruação por um período mínimo de três meses consecutivos em uma mulher que já menstruou previamente (2,6,9).

Considerando o fator etiológico, as amenorréias podem ser classificadas em quatro grandes grupos, podendo ser decorrentes de:

- (1) Alterações anatômicas do trato reprodutivo,
- (2) Insuficiência ovariana primária,
- (3) Anovulação crônica com estrogênio presente
- (4) Causas centrais.

Situações fisiológicas de amenorréia como a gravidez, a lactação e a menopausa devem ser descartadas. A puberdade tardia constitucional, também denominada retardo puberal simples é um importante diagnóstico de exclusão nas amenorréias primárias. É importante a história de pai ou mãe com história de retardo puberal constitucional. O retardo constitucional do crescimento e da puberdade, além da amenorréia cursa com estirão puberal tardio, porém sem comprometimento da estatura final, visto que o estrogênio é um componente importante para o estirão puberal (16,17,18).

Alterações anatômicas do trato reprodutivo: As alterações anatômicas congênitas geralmente se manifestam por amenorréia primária isolada, com desenvolvimento adequado dos caracteres sexuais secundários. Quando o exame físico não sugere a causa de amenorréia primária nessas pacientes, a causa pode ser devido à hipoplasia ou aplasia endometrial congênita, ausência congênita de útero agenesia útero-vaginal, síndrome de *Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser-SMRKH* ou agenesia *mülleriana*. As alterações anatômicas adquiridas se resumem à síndrome de *Asherman*. Esta se caracteriza por amenorréia secundária resultante de doença inflamatória pélvica crônica, trauma, infecção, curetagem, dilatação por complicação obstétrica ou radioterapia. O diagnóstico é sugerido pela ausência de endométrio normal à ultra-sonografia e pode ser confirmado pela histeroscopia ou, na impossibilidade desta, pela ausência de sangramento após administração de estrogênio + progestogênio por um ciclo (2,17).

Insuficiência ovariana primária: Ocorre pela depleção de oócitos e conseqüente deficiência estrogênica, levando à atrofia endometrial e à ausência de menstruações. Um exemplo típico desta situação é a menopausa natural, observada freqüentemente entre os 45 e 55 anos e, quando ocorre antes dos 40 anos, é denominada falência ovariana prematura (FOP) ou menopausa precoce. Caracteriza-se por amenorréia e elevação dos níveis de FSH (> 40UI/L). Na amenorréia de causa hipofisária ou hipotalâmica, em contraste, o FSH encontra-se normal ou diminuído (17,18).

Auto-imunidade: Destruição ovariana auto-imune é outra causa potencial de falência ovariana prematura (FOP). O diagnóstico é difícil de ser feito, a não ser que ocorra em concomitância com outras síndromes poliglandulares auto-imunes. Estima-se que cerca de 20% a 30% das pacientes com FOP tenha uma doença auto-imune concomitante. A maior associação é observada com patologias tireoideanas. Adicionalmente, 10% a 20% das pacientes com doença de *Addison* auto-imune apresentam FOP. A associação entre doenças sistêmicas auto-imunes e falência ovariana é bem estabelecida, tais como: artrite reumatóide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico e outras colagenoses, glomerulonefrite, transtornos da tireóide (além da tireoidite de *Hashimoto* a doença de *Graves*), hepatite crônica ativa, miastenia grave e asma (3,15).

Síndrome dos ovários resistentes: Também denominada síndrome de *Savage*, caracterizada por anovulação, na presença de gonadotrofinas elevadas associada à presença de numerosos folículos ovarianos primordiais que não respondem a gonadotrofinas endógenas ou exógenas. O diagnóstico geralmente é feito por exclusão (9,16).

Idiopática: Aproximadamente em metade das pacientes com FOP, não se consegue identificar uma causa específica (16).

Anovulação crônica com estrogênio presente: em algumas situações, a amenorréia secundária e, eventualmente, a amenorréia primária, pode ocorrer na vigência de níveis estrogênicos normais.

♦A síndrome dos ovários policísticos (SOP) representa a causa mais comum dessa disfunção (presente em 5% a 10% das mulheres em idade reprodutiva). A SOP apresenta uma grande heterogeneidade clínica, e deve ser lembrada na presença de oligoamenorréia, hirsutismo e obesidade. Seu diagnóstico baseia-se na caracterização da anovulação crônica, podendo estar associada à resistência insulínica.

♦A hiperplasia adrenal congênita forma não-clássica consiste numa deficiência enzimática, com diminuição da secreção de cortisol, aumento do ACTH, por sua vez o determinante da hiperplasia da zona reticular adrenal e conseqüente aumento da esteroidogênese adrenal. Em 90% a 95% dos casos decorre de uma deficiência da enzima 21-hidroxilase. Entretanto, mais raramente, pode ser uma manifestação de deficiência de outras enzimas, como a 11 β -hidroxilase (associada à hipertensão arterial) ou 3 β -hidroxisteróide-desidrogenase (17).

Causas centrais: Insuficiência ovariana hipotalâmica ou hipofisária é caracterizada por níveis normais ou reduzidos de gonadotrofinas. Pode ser decorrente de patologias neoplásicas, inflamatórias/infiltrativas e infecciosas da região selar, bem como de deficiência isolada de gonadotrofinas, amenorréia "funcional" hipotalâmica e distúrbios endócrinos extra-ovarianos (2,7,14).

Distúrbios adquiridos:

♦Amenorréia funcional hipotalâmica (AFH) é freqüente (15% a 35% dos casos de amenorréia), embora seja sempre um diagnóstico de exclusão. Cursa com alterações no padrão de secreção do GnRH em graus variáveis de diminuição na pulsatilidade de gonadotrofinas, que podem ocasionar desde ausência de pulsos ovulatórios do LH e anovulação até franco hipoestrogenismo. A leptina, hormônio produzido pelos adipócitos, tem sido implicada no desenvolvimento da AHF. Está relacionada com baixo peso (em geral abaixo de 10% do peso ideal), menor percentual de adiposidade ou atividade física excessiva – comum em ginastas, praticantes de natação, bailarinas e corredoras de maratona. Também pode resultar de estresse emocional e aquele associado a doenças graves ou crônicas. AHF é um achado invariavelmente presente em pacientes com

anorexia nervosa (4,9,11).

♦ Pan-hipopituitarismo é um estado de falência hipofisária global, que pode ser decorrente de cirurgia, irradiação de adenoma hipofisário ou ainda se manifestar após grave hemorragia pós-parto (síndrome de *Sheehan*) ou apoplexia hipofisária.

♦ Hiperprolactinemia é uma das causas mais usuais de amenorréia, respondendo por 15% a 30% dos casos. Tem como etiologia mais freqüente o uso de diversos fármacos, tais como antipsicóticos, antidepressivos, procinéticos, anti-hipertensivos, estrogênio, etc... A segunda causa mais comum são patologias da região selar, sobretudo prolactinomas, que têm como tríade característica amenorréia, galactorréia e níveis de prolactina > 100ng/mL. A associação amenorréia e galactorréia é altamente sugestiva de hiperprolactinemia (presente em 75% dos casos). Hiperprolactinemia provoca hipogonadismo por inibir a secreção pulsátil de GnRH, o que vai gerar supressão da atividade ovariana e, assim, anovulação e hipoestrogenismo. Este último resulta em redução da libido, dispareunia, osteopenia e oligoamenorréia (16,17,18).

Distúrbios genéticos: deficiência de FSH e LH pode ser conseqüente a mutações no gene do receptor do GnRH. A deficiência congênita de GnRH cursa com amenorréia primária e é denominada hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático ou, se associada à anosmia ou hiposmia, síndrome de *Kallmann*. Mutações no gene da subunidade beta do FSH (FSH β) já foram também descritas. Nesse raro distúrbio autossômico recessivo, observam-se ausência dos caracteres sexuais secundários e amenorréia primária, associados a níveis baixos de FSH e E2, com elevação do LH. Mutações no PROP-1, um fator de transcrição hipofisária, levam a deficiências combinadas de gonadotrofinas, TSH, prolactina e GH. As pacientes, além de amenorréia, apresentam-se com crescimento deficiente, hipotireoidismo e retardo puberal (17).

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Amenorréia primária: com a finalidade de orientar o diagnóstico etiológico, os dados deverão permitir inicialmente que a paciente seja classificada em um dos seguintes grupos:

- (1) amenorréia associada a um quadro geral de retardo puberal,
- (2) amenorréia isolada, com caracteres sexuais secundários normais,
- (3) amenorréia associada a um quadro de hirsutismo ou virilização.

O retardo do desenvolvimento puberal em pacientes com desenvolvimento pândero estatural adequado reflete um quadro de hipogonadismo isolado. Nesses casos, a dosagem de gonadotrofinas permite diferenciar o hipogonadismo de causa central (hipogonadotrófico), do hipogonadismo de causa periférica (hipergonadotrófico). O atraso do desenvolvimento puberal também justifica o estudo do cariótipo dessas pacientes, para afastar ou confirmar um quadro de disgenesia gonadal. Quando o desenvolvimento puberal é compatível com peso, estatura e idade óssea da paciente, a hipótese será de um retardo puberal constitucional, que poderá se confirmar com o seguimento da paciente. A amenorréia que se apresenta de forma isolada requer avaliação cariotípica e anatômica do trato genital, através de ecografia pélvica e, em alguns casos, de laparoscopia (1,17).

Amenorréia secundária: sempre deve ser excluída a possibilidade de gravidez. No exame físico, deve-se atentar à eventual presença de hirsutismo e outros sinais de virilização, galactorréia e massa abdominal palpável. A história deve incluir a idade da menarca e a regularidade dos ciclos menstruais prévios. Relatos de abortos, curetagens, cirurgia ginecológica devem fazer suspeitar de sinéquias uterinas (síndrome de

Asherman). Deve-se também investigar sinais e sintomas de disfunção tireoideana, bem como o uso de medicações que causem hiperprolactinemia ou amenorréia. Nas pacientes com sobrepeso ou obesidade, associados a manifestações de hiperandrogenismo (acne, alopecia, hirsutismo), a primeira consideração diagnóstica deve ser a SOP. Deve-se também considerar a possibilidade de síndrome de *Cushing*, sobretudo se houver estrias purpúricas, miopatia proximal, pletora facial e equimoses que surgem aos mínimos traumatismos (5,15,18).

AVALIAÇÃO DO ESTADO HORMONAL

Após excluir gravidez, serão solicitadas inicialmente as dosagens de prolactina, TSH, FSH, e E2 na investigação de hiperprolactinemia, doenças tireoideanas e falência ovariana. Níveis elevados de FSH (> 25mUI/mL) com estradiol baixo ou sinais clínicos de hipoestrogenismo são indicativos de hipogonadismo hipergonadotrófico. Nesses casos, está indicada a realização do cariótipo e o "screening" para deficiências endócrinas auto-imunes (tireoidite linfocítica crônica, insuficiência adrenal ou hipoparatiroidismo), que, muitas vezes, acompanham a ooforite auto-imune (síndromes poliglandulares auto-imunes). Ao contrário, se os valores de FSH não estão elevados, o enfoque seguinte deve ser estabelecer o grau de estrogenização.

Valores normais ou reduzidos de FSH, em pacientes hipoestrogênicas, indicam hipogonadismo hipogonadotrófico (causas centrais). Níveis de prolactina > 100ng/mL são indicativos da presença de um prolactinoma e valores > 250ng/mL, patognômicos dessa doença. Em contrapartida, as demais causas de hiperprolactinemia (hipotireoidismo, SOP, pseudoprolactinomas e drogas) geralmente (mas não obrigatoriamente) cursam com valores < 100ng/mL (17).

TESTE COM ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA (MPA): consiste na administração de 10mg/dia de MPA, por via oral, durante 10 dias. Uma resposta positiva (sangramento menstrual) indica trato genital íntegro e pênvico e, de forma indireta, sugere que o eixo hipotálamo-hipófise-ovário é competente para a produção de estrogênio, com endométrio responsivo. Representa a forma de menor custo para se determinar o grau de estrogenização. Um resultado negativo (ausência de sangramento menstrual) se relaciona com valores de estradiol < 20pg/mL (2,17).

TESTE COM ESTROGÊNIO ASSOCIADO A PROGESTOGÊNIO: a utilização de estrogênios conjugados 1,25 mg/dia durante 21 dias, associados nos últimos 10 dias com MPA (medroxiprogesterona; 10 mg/dia) é uma opção, assim como um ciclo de anticoncepcional oral normodosado. Nas amenorréias secundárias com teste negativo, a causa mais freqüente é a presença de sinéquias uterinas (5,16).

TESTES HORMONAIIS DINÂMICOS: neste item se incluem principalmente os testes de estímulo para investigação de deficiência de LH/FSH, TSH e ACTH (megatestes), na pesquisa de causas hipotálamo-hipofisárias (17,18).

TESTE COM CITRATO DE CLOMIFENO: consiste na administração de 100 mg/dia de clomifeno por 5 dias, com verificação da temperatura bucal basal, bem como dosagens de FSH e LH (no primeiro e quinto dias), além de progesterona (no sétimo dia após a elevação da temperatura basal). Este teste permite avaliar o grau de comprometimento da função hipotalâmica relacionada com o eixo gonadotrófico (4).

TRATAMENTO

Na insuficiência ovariana primária com retardo puberal, a terapia visa promover o desenvolvimento das características sexuais secundárias, além de garantir a aquisição do pico de massa óssea. É importante informar às pacientes com falência ovariana prematura que a reposição com hormônios sexuais não tem ação contraceptiva, uma vez que podem ocorrer períodos de remissão transitória com desenvolvimento folicular. De

fato, há relatos de casos em que houve normalização espontânea da função ovariana, seguida de gravidez, até 10 anos após o diagnóstico de falência ovariana prematura. A remoção de gônadas disgenéticas está indicada se o cromossomo Y estiver presente, devido ao risco de malignização. Pelo mesmo motivo, deve-se fazer a retirada dos testículos na síndrome de *Morris* (17). O tratamento nas pacientes portadoras de amenorréia primária deve ser feito inicialmente com pequenas doses de estrogênio para simular a fisiologia hormonal ocorrida durante a puberdade, só após o uso de E2 em um período de 6 meses a 1 ano deve-se começar a ciclar com progesterona para a ocorrência da menstruação. Portanto o tratamento da falência hormonal ovariana é feito com anticoncepcionais (se possível em baixas doses), na tentativa de imitar o ciclo menstrual de uma mulher sadia (16,17,18).

CONCLUSÃO

Falência ovariana espontânea e prematura é uma das principais causas de amenorréia e/ou oligomenorréia. O diagnóstico desta patologia deve ser feito o mais precocemente possível, baseado na história da paciente associada às dosagens hormonais e/ou prova de função hormonal, a fim de proporcionar maior qualidade de vida à paciente. Muitas vezes o diagnóstico desta patologia é difícil, frente à dificuldade de contarmos no nosso dia a dia de atendimento clínico, com técnicas diagnósticas mais sofisticadas baseadas no entendimento da fisiologia ovariana.

Referências

1. Bart C. J. M. Fauser AND Arn EM. VAN Heusden Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. **Endocrine Review** 1997;18:71-106
2. Faddy MJ, Gosden RG A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. **Hum Reprod** 1995;10:770-775
3. Tilly JL, Tilly KI Inhibitors of oxidative stress mimic the ability of follicle-stimulating hormone to suppress apoptosis in cultures rat ovarian cells. **Endocrinology** 1995;136:242-252
4. Hsueh AJW, Billig H, Tsafirri A Ovarian follicle atresia: a hormonally controlled apoptotic process. **Endocr Rev** 1994;15:707-724
5. Moon YS, Tsang BK, Simpson C, Armstrong DT 17 β -estradiol biosynthesis in cultured granulosa cells of human ovarian follicles: stimulation by FSH. **J Clin Endocrinol Metab** 1978; 47:263-267
6. Inkster SE, Brodie AMH Expression of aromatase cytochrome P-450 in premenopausal and postmenopausal human ovaries: an immunocytochemical study. **J Clin Endocrinol Metab** 1991; 73:717-726
7. Adashi EY, Hsueh AJ Estrogens augment the stimulation of ovarian aromatase activity by follicle-stimulating hormone in cultured rat granulosa cells. **J Biol Chem** 1982; 257:6077-6083
8. Hild-Petito S, West NB, Brenner RM, Stouffer RL 1991 Localization of androgen receptor in the follicle and corpus luteum of the primate ovary during the menstrual cycle. **Biol Reprod** 1991; 44:561-568
9. Van Weissenbruch MM, Schoemaker HC, Drexhage HA, Schoemaker J Pharmacodynamics of human menopausal gonadotrophin (HMG) and follicle-stimulating hormone (FSH). The importance of the FSH concentration in initiating follicular growth in polycystic ovary-like disease. **Hum Reprod** 1993;8:813-821
10. Van der Meer M, Hompes PGA, Scheele F, Schoute E, Veersema S, Schoemaker J Follicle stimulating hormone (FSH) dynamics of low dose step-up ovulation induction with FSH in patients with polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod** 1994; 9:1612-1617
11. Nilsson L, Wikland M, Hamberger L Recruitment of an ovulatory follicle in the human following follicle-ectomy and luteectomy. **Fertil Steril** 1982; 37:30-34
12. Araki S, Chikazawa K, Akabori A, Ijima K, Tamada T Hormonal profile after removal of the dominant follicle and corpus luteum in women. **Endocrinol Jpn** 1983; 30:55-70
13. Hsueh AJ, Jones PB, Adashi EY, Wang C, Zhuang LZ, Welsh THJ Intraovarian mechanisms in the hormonal control of granulosa cell differentiation in rats. **J Reprod Fertil** 1983; 69:325-342
14. Tonetta SA, DiZerega GS Intraovarian regulation of follicular maturation. **Endocr Rev** 1989;10:205-229
15. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, McNeilly AS, Battaglia DE, Soules MR Decreased inhibin B secretion is associated with the monotrophic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. **J Clin Endocrinol Metab** 1996; 81:2742-2745
16. Welt CK. Pathogenesis and causes of spontaneous premature ovarian failure. **www.uptodate.com** (acessado em novembro 2008)
17. Nelson LM, Bakalov VK. Evaluation of spontaneous premature ovarian failure. **www.uptodate.com** (acessado em novembro 2008)
18. Molina PE. **Endocrine Physiology**. New York: McGraw Hill; 2006

Conflito de interesses: nada a declarar
 Revisão encomendada: em janeiro 2009
 Recebida em: 09-02-2009
 Revisada: 16-02-2009
 Aceita em: 23-02-2009
 Endereço para correspondência:
 Jeanne Debortoli Gama
 Ten. João Gomes da Silva, 144
 Vista Alegre CEP 80810-100
 Curitiba-PR.

CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL EM DEBATE

ENTEROPATIA AMBIENTAL E TENDÊNCIAS SECULARES DA MÉDIA DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL, ESTATURA E IDADE DA MENARCA

ENVIRONMENTAL ENTEROPATHY AND SECULAR TRENDS OF AVERAGE BODY MASS INDEX, STATURE AND AGE OF MENARCHE

ARISTIDES S. CRUZ¹

Descritores: Enteropatia Ambiental, Síndromes de Má Absorção, Desnutrição Protéico-energética, Obesidade, Estatura, Antropometria, Menarca
Key Words: Environmental Enteropathy, malabsorption syndromes, Proteic-caloric Desnutrition, Obesity, Bodt height, Anthropometry, Menarche

Resumo

Nas últimas décadas houve aumento da média do índice de massa corporal (IMC) em todas as idades, com diminuição da prevalência de desnutrição e aumento da obesidade. O que parecia uma tendência de alguns países desenvolvidos disseminou-se em poucas décadas nos países em desenvolvimento. A obesidade tornou-se uma pandemia, a média de estatura humana aumentou em poucas gerações e a maturação puberal tornou-se mais precoce. Permanece a tendência generalizada em atribuir a pandemia da obesidade a dois fatores determinantes: diminuição da atividade física e superalimentação. Existem sólidos fundamentos científicos que permitem defender a hipótese de que esta linha de pensamento está equivocada. A diminuição progressiva da intensidade da enteropatia ambiental deve ser o principal fator determinante dessas tendências seculares. Descrita há 35 anos, de prevalência quase universal no passado, a enteropatia ambiental é uma causa de síndrome de má absorção originada de um processo inflamatório e atrofia parcial da mucosa do intestino delgado. Ocorre em indivíduos que vivem em ambiente sem saneamento e ingerem água e alimentos com alta concentração bacteriana. Com o progresso econômico, as diversas populações humanas estão vivendo em ambiente saneado e ingerindo alimentos quase sem microorganismos. A agressão bacteriana no intestino delgado diminuiu e a enteropatia ambiental desapareceu, com melhora da digestão e absorção dos alimentos. A média de estatura e IMC humano aumentou em todas as idades e a menarca tornou-se mais precoce. A obesidade, associada ou não a outras co-morbidades, mostrou-se intratável com as medidas convencionais, pois sedentarismo e superalimentação não são os seus principais fatores determinantes. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 993-999.**

Abstract

In the last few decades, average body mass index (BMI) had increased in all ages, with reduction of malnutrition prevalence and increase of obesity. It seemed to be a trend of some developed countries, but in few decades it was spread in developing countries. Obesity became a pandemic, human average stature increased in few generations and puberal maturation became more precocious. It remains the generalized trend to attribute obesity pandemic to two determinant factors: reduction of physical activity and overfeeding. There are some solid scientific principles that allow defending the hypothesis that this line of thought is an equivocal. Gradual reduction of the environment enteropathy intensity must be the main determinant factor of these secular trends. Described 35 years ago, of almost universal prevalence in the past, the environment enteropathy is a cause of malabsorption syndrome originated from an inflammatory

process and partial thin intestine mucosa atrophy. It occurs in individuals who live in environment without sanitation and ingest water and foods with high bacterial concentration. With the economic progress, diverse human beings populations are living with environmental sanitation and ingesting foods almost without microorganisms. Bacterial aggression in thin intestine has diminished and environment enteropathy disappeared, with improvement in food digestion and absorption. Average stature and human BMI increased in all ages and menarche became more precocious. Obesity, associated or not to other comorbidities, revealed untreatable with conventional measures, therefore sedentary and overfeeding are not its main determinant factors. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 993-999.**

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas as mudanças no padrão físico humano foram grandes, e acompanharam um período de impressionantes progressos nas soluções que permitiram à humanidade diversas conquistas: a) produzir e distribuir alimentos em abundância; b) livrar-se da ameaça das endemias e epidemias que sempre garantiram o controle da densidade populacional; c) reduzir drasticamente a perda de vidas humanas em guerras de todas as naturezas; d) viver em concentrações urbanas cada vez mais populosas. Os progressos surgiram lentamente, ao longo de vários séculos, mas sua velocidade foi acelerada nos últimos cem anos. Aos poucos a ciência médica se deu conta de que a maturação puberal dos adolescentes estava ficando mais precoce, a média de estatura de crianças, adolescentes e adultos tornava-se cada vez maior, e a média do índice de massa corporal (IMC – kg/m²) em todas as idades não parava de aumentar. O aumento da média do IMC humano acompanhou-se, obviamente, de redução progressiva na prevalência da desnutrição protéico-energética e aumento fora de controle da prevalência de sobrepeso e obesidade. Essas mudanças, que a princípio poderiam parecer localizadas em poucos países, foram aos poucos assumindo o caráter de pandemia.

Nos últimos dez anos são publicados anualmente milhares de artigos científicos a respeito de obesidade. Boa parte dessas publicações se dedica a determinar ou comentar a etiologia do aumento de sua prevalência. Houve poucas mudanças de raciocínio e permanece generalizada a tendência em atribuir esta pandemia a dois fatores determinantes: a) superalimentação e mudanças qualitativas no consumo alimentar, com aumento da ingestão de alimentos de alta densidade energética; b) diminuição progressiva da atividade física nas civilizações modernas e dedicação cada vez maior a atividades sedentárias. Apesar de ilusória, esta visão parece inquestionável para todos os formadores de opinião. O motivo deste equívoco é o conceito universalmente aceito de que o mecanismo que gera a obesidade é a ocorrência de um dese-

¹ Disciplina de Pediatria da Faculdade Evangélica do Paraná
E-mail: aristides.schier@terra.com.br

quilíbrio energético no qual, durante um período de tempo, a ingestão de energia é maior do que o gasto (1,2). Este conceito não está correto, como demonstraremos em seguida, e parece explicar o grande atraso em ser apontado o principal fator determinante das tendências seculares.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão é expor evidências de que as mudanças seculares na média de IMC, de estatura e de idade média da menarca, resultam principalmente da melhora progressiva na capacidade de digestão, absorção e incorporação dos alimentos, secundária à diminuição dos danos à mucosa do intestino delgado que são causados pela falta de higiene do ambiente e dos alimentos. O trabalho propõe um conceito mais correto, o de que o mecanismo que gera a obesidade é a ocorrência de um desequilíbrio energético no qual, durante um período de tempo, a absorção e incorporação de energia são maiores do que o gasto. Alerta para o fato já demonstrado, porém não devidamente salientado pela ciência moderna, de que nas últimas décadas não houve aumento quantitativo da ingestão de alimentos. Além disso, é provável que a diminuição progressiva da atividade física tenha exercido influência pequena na modificação da média do IMC humano. Esta publicação aponta uma nova linha de pensamentos sobre a etiologia das mudanças seculares da antropometria humana. O campo de pesquisa é bastante amplo para avaliação da hipótese e das idéias aqui apresentadas.

O DEBATE

A enteropatia ambiental sempre foi o principal fator limitante do crescimento e índice de massa corpórea humano

A enteropatia ambiental, também denominada enteropatia tropical, é uma entidade mórbida de importância clínica significativa e de prevalência elevada. Toda a humanidade, bem como os animais em vida selvagem, historicamente sempre viveu em estado de limitada capacidade de digestão e absorção dos alimentos ingeridos, por conta da contínua contaminação microbiana de seu tubo digestivo e conseqüente processo inflamatório intestinal. Por esse motivo é surpreendente que a enteropatia ambiental tenha sido tão pouco divulgada no meio leigo e no meio científico desde sua primeira descrição na literatura, há 35 anos (3,4). Nesse período ocorreram em média duas publicações por ano, indexadas no *Medline*, a respeito de enteropatia ambiental, enquanto obesidade, hipertensão arterial, hiperlipidemia e diabetes, de importância igual e até de prevalência menor, têm sido objeto de centenas ou milhares de publicações científicas anuais.

O termo enteropatia ambiental apareceu na literatura médica a partir de 1972 (3). No entanto, a primeira publicação demonstrando alterações morfológicas e funcionais no intestino delgado em adultos pobres, nativos de um país tropical, ocorreu em 1962 (5). Na década de 1970, ainda sem adotar a denominação enteropatia ambiental, importantes estudos realizados em crianças da Guatemala (6,7,8,9), adultos da Costa Rica (10,11) e crianças da Índia (12), demonstraram os efeitos da elevada contaminação bacteriana no intestino delgado humano em pessoas de comunidades rurais pobres, que vivem sem saneamento básico e em más condições de higiene. Havia expressiva proliferação de enterobactérias coliformes no lúmen do intestino delgado. Ficou claramente demonstrado que a proliferação de enterobactérias no intestino delgado favorece uma série de alterações digestivo-absortivas, tais como: diminuição dos ácidos biliares primários e conjugados, baixa capacidade de formação de micelas com as gorduras, esteatorréia e aumento dos ácidos biliares secundários e desconjugados, agressivos para a mucosa intestinal. Atrofia leve, moderada ou grave das vilosidades intestinais, foi observada em mais de 60% das biópsias de intestino delgado realizadas em crianças com baixa estatura e/ou desnutrição protéico-energética em graus variáveis (7, 8, 9, 11,12,13).

Essas pesquisas, em sua maioria realizada na América Central, a princípio consideraram as alterações descritas aci-

ma secundárias à desnutrição protéico-energética. Deixaram de reconhecer que a relação causa-efeito pode ser inversa, ou seja, a desnutrição seria secundária às alterações morfo-funcionais encontradas no intestino dos habitantes que vivem em condições de contaminação do ambiente e dos alimentos. As mesmas anormalidades foram encontradas em indivíduos assintomáticos, sem doença diarréica (11,12,13).

A descrição da enteropatia ambiental assintomática no meio urbano foi destacada a partir dos estudos realizados em 40 lactentes precocemente desmamados, 80% deles desnutridos, vivendo em favelas na cidade de São Paulo, Brasil, na década de 1980. Havia proliferação bacteriana no intestino delgado e importantes alterações morfológicas e funcionais na mucosa intestinal, secundárias à contaminação de origem ambiental. Dos 40 lactentes, 55% apresentavam atrofia das vilosidades da mucosa do intestino delgado. O teste da D xilose (teste que, quando normal, comprova integridade do intestino delgado) resultou uma média de 21,0 mg/dl de D xilose sanguínea, 60 minutos após a administração da D xilose, valor muito abaixo do normal (30 mg/dl ou mais). Este achado é indicativo de que a maioria dos lactentes apresentava lesão de mucosa intestinal (13).

A enteropatia ambiental não é exclusiva de habitantes de clima tropical, pois também foi descrita em adultos que vivem no Chile, em clima temperado (14). Mesmo assim, uma pesquisa recente avaliou diversas regiões climáticas do mundo e demonstrou que as alterações da mucosa intestinal e de absorção, observadas na enteropatia ambiental, são mais graves em regiões tropicais do que em regiões temperadas (15). As mesmas alterações foram descritas em animais (16).

São poucas as publicações sobre enteropatia ambiental na última década. Além da América do Sul, especialmente o Brasil (15,17,18,19), tem sido relatada em países como a: Índia, Zâmbia, África do Sul, Austrália, Gâmbia e Malawi (20,21,22,23,24,25,26).

As alterações intestinais morfo-funcionais descritas nas diversas pesquisas, além das alterações nos ácidos biliares relatadas acima, incluem: 1) proliferação bacteriana no intestino delgado (12,13,14). 2) atrofia vilositária, redução da superfície de absorção intestinal, má absorção da D xilose (4,12,13,17,20,25,27,28,29). 3) má absorção de lactose, carboidratos, lipídeos, aminoácidos e micro-nutrientes (27,28,29). 4) aumento da permeabilidade da mucosa intestinal (22,23,25,26,30). 5) alterações na ultra-estrutura dos enterócitos, vista em microscopia eletrônica (31). 6) hipertrofia de criptas (17,21,32). 7) aumento do índice mitótico nas criptas (21). 8) aumento do infiltrado intraepitelial de linfócitos (21,32). 9) indicadores séricos de processo inflamatório da mucosa intestinal (30,32).

Boa parte destes estudos salienta que as alterações descritas acima são revertidas quando as condições ambientais melhoram, quando o indivíduo migra para local de ótimas condições de saneamento, ou quando o saneamento do meio, dos alimentos e da água é trazido para seu ambiente.

Em 1999, na Índia, ainda a enteropatia ambiental comprovada por biópsia intestinal era a causa de quase 50% dos casos de diarréia crônica em crianças, e em apenas 30% dos casos a diarréia crônica era de causa funcional (20). Esse perfil etiológico da diarréia crônica em crianças mudou há várias décadas nos países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento a transição ocorreu nos últimos 20 anos. Na década de 80 era raro encontrar em crianças brasileiras do meio urbano, mucosa intestinal com vilosidades completamente íntegras. Esse fato era considerado resultante da enteropatia ambiental (31).

Nas capitais dos estados das regiões Sul e Sudeste, no Brasil, há 20 anos tiveram início à rápida transformação, na qual as diarréias crônicas de causa funcional passaram a predominar, seguidas pela doença celíaca e enteropatia alérgica.

Após o ano 1990, a mucosa intestinal íntegra, com vilosidades digitiformes, três a cinco vezes mais longas do que as criptas, passou a predominar em crianças com diarréia crônica funcional. Esse foi o reflexo de que a enteropatia ambiental, rápida e progressivamente, diminuiu sua intensidade na popu-

lação geral. Trata-se de um fenômeno que deve ter ocorrido nos países desenvolvidos nas décadas anteriores a 1980, de 20 anos para cá em muitos países em desenvolvimento da América Latina, e nos últimos 5 a 15 anos nos países muito pobres e populosos que iniciaram desenvolvimento mais recente, como os países do sul da Ásia, China e países do sul e norte da África (14,27,31).

A convivência do ser humano com a falta de saneamento

A humanidade historicamente viveu na ausência contínua de saneamento básico (água potável, rede de esgoto, coleta de lixo), sem noções da importância dos hábitos de higiene, e sem métodos de refrigeração para conservar os alimentos, os quais se deterioravam rapidamente após seu preparo, ou já eram comercializados com elevada concentração bacteriana. Predominava o consumo do leite de vaca tipo C, o qual contém 20 milhões de bactérias em um copo de 200 ml. Certamente era generalizada, mesmo na população com boas condições sócio-econômicas, a presença de enteropatia ambiental em graus variados de intensidade. Dessa maneira, era inevitável uma elevada prevalência populacional de desnutrição protéico-energética, deficiência de micronutrientes e baixa estatura. A maioria da população permanecia sem diarreia, mas sua capacidade de absorver os alimentos ingeridos era limitada. Com a melhora nos hábitos de higiene, disponibilidade de coleta de lixo, rede de esgoto, água tratada, utilização de forno, fogão, geladeira, e comercialização de alimentos não contaminados, o intestino humano preservou a arquitetura morfológica da mucosa e suas funções digestivo-absorptivas. Para se ter uma idéia, a mudança do consumo de 500ml/dia de leite de vaca tipo C não fervido, para 500 ml/dia de leite de vaca tipo Longa Vida, esterilizado, diminuiu a ingestão de 50 milhões (5 x 10⁷UFC) de bactérias por dia. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 1970 apenas 26% da população brasileira dispunham de geladeira e 45% de rede de esgoto e fossa séptica. Em 2005, a situação ambiental melhorou muito, pois 85% da população possuíam geladeira e 67% rede de esgoto ou fossa séptica (31). Foi se instalando pouco a pouco, a princípio na população de boas condições sociais e depois até mesmo na população de extrato sócio-econômico inferior, uma condição de higiene geral do ambiente e dos alimentos capaz de diminuir a ingestão de microorganismos coliformes e de melhorar enormemente as condições morfológicas da mucosa intestinal e capacidade de digestão e absorção dos alimentos ingeridos. A média do IMC da população rapidamente aumentou. A média de estatura humana em todas as idades aumentou em poucas gerações. A média de idade da menarca caiu bastante em poucas décadas. A obesidade tornou-se um problema de difícil reversibilidade (31,33,34,35).

Levando em conta a hipótese colocada acima, e o fato de que 2,5 bilhões de humanos ainda vivem sem saneamento do ambiente, ingerindo água e alimentos contaminados, vale explorar melhor as questões que seguem abaixo:

A suplementação alimentar é incapaz de recuperar o estado nutricional de crianças pobres que vivem em condições de contaminação do ambiente e dos alimentos

É comum que as estratégias governamentais para recuperação nutricional de crianças que vivem em comunidades pobres envolvam programas de suplementação alimentar. Estudos evidenciaram que esses programas são incapazes de recuperar o estado nutricional de crianças que vivem em condições de pobreza (33,34,35).

Essa constatação demonstra que alimentar crianças que vivem no meio rural pobre, ou em áreas urbanas sem saneamento, não permite recuperação do crescimento, pois a inflamação da mucosa intestinal, a partir de sua constante contaminação com microorganismos, perpetua a incapacidade de digerir, absorver e incorporar adequadamente os alimentos ingeridos. Esta é a importante sugestão de uma publicação de 1993 que não foi devidamente valorizada (36).

Trata-se de um esquecimento comprometedor, pois os

governantes deixam de ser informados de que dar alimentos para crianças que vivem em condições de miséria serve apenas para combater a fome. A fome é cruel e deve ser combatida. Mas, para recuperar o estado nutricional, é fundamental dar alimentos e garantir ambiente limpo e alimentos em ótimo estado de conservação e preparo. Portanto, para recuperação nutricional de crianças de comunidades pobres é fundamental o combate à enteropatia ambiental.

É provável que a diminuição progressiva da enteropatia ambiental seja a principal causa da pandemia da obesidade estabelecida nas últimas décadas

Ao observar o perfil histórico e geográfico da evolução da pandemia da obesidade, fica evidente que ela aumentou rapidamente sua prevalência nos países e regiões em que houve diminuição progressiva da intensidade da enteropatia ambiental, a partir dos progressos no saneamento básico e ingestão de alimentos limpos.

Os mais importantes estudos que permitiram criar curvas de referência para peso e altura de crianças e adolescentes foram realizados há 45 anos na Inglaterra (37) e há quase 40 anos nos Estados Unidos (38).

Padrões de peso, estatura e IMC, tomados em uma época em que a enteropatia ambiental ainda existia de modo significativo vêm servindo de referência até hoje (39,40), dificultando o entendimento da evolução dos índices antropométricos diante da higiene.

Menos do que 5% da população está abaixo do percentil 5 da referência de IMC (população magra); 50% da população estão acima do percentil 50; 15% acima do percentil 85 (população com sobrepeso e obesidade); mais do que 5% acima do percentil 95 (população com obesidade). Assim, a prevalência de obesidade dobrou em crianças e triplicou em adolescentes nas últimas três décadas nos Estados Unidos (41,41). Estima-se que cerca de 2 milhões de norte-americanos sejam grandes obesos (43,44). Estudos relatam que apesar da conservação do material genético, membros de uma população vivendo no ano 2000 são mais altos e mais pesados em relação à mesma população vivendo na década de 70. Este fato pode ser explicado também pela diminuição da enteropatia ambiental e não somente pelo aumento da ingestão calórica e diminuição da atividade física (45,46,47). Isto também ocorreu em populações indígenas da América do Norte, portanto, até mesmo as civilizações primitivas, ao receberem os benefícios da higiene trazidos pelo progresso, rapidamente diminuem a prevalência de desnutrição e aumentam a média do IMC e a prevalência de sobrepeso e obesidade (48).

A tendência secular de estatura maior a cada geração de crianças e adultos resulta da mesma causa da pandemia de obesidade

Há mais de 50 anos nos países desenvolvidos vem sendo constatado que cada geração atinge estatura final de adulto maior do que a geração anterior. Certamente isso não resultou de um potencial genético em constante mutação, pois não se pode supor que a carga genética humana para estatura final mude ao longo de alguns séculos (49). A estatura progressivamente mais elevada das crianças e adolescentes a cada geração tem sido atribuída a fenômenos tróficos e endócrinos que resultam em comprimento cada vez mais longo das pernas (50). Foi observada inicialmente nos países que conquistaram grande progresso econômico no século 20, e é provável que nesses países o potencial máximo de estatura média em cada faixa etária já tenha sido atingido. Crescimento mais precoce e estatura final progressivamente maior têm sido registrados mais recentemente nos países em desenvolvimento, e nesses países ainda a média de estatura final poderá ser maior nos próximos 10 a 30 anos, caso seu desenvolvimento econômico continue ocorrendo (51).

Há quase duzentos anos, *Villermé* atribuía o lento crescimento de crianças, bem como a estatura baixa de adultos, às condições de pobreza e dificuldades de sobrevivência ao

longo da vida (51). *Martorell et al.* publicaram uma coletânea de registros de estatura impressionantemente baixa em crianças e adolescentes em vários países pobres, em comparação com as referências internacionais (52). Um estudo recente demonstra claramente o quanto a enteropatia ambiental é a grande responsável pelo crescimento humano ruim em países pobres (23).

A tendência secular de menarca cada vez mais precoce está ligada à pandemia da obesidade

A criança que passa toda a infância em condições nutricionais satisfatórias encontra-se sempre com peso, estatura e IMC adequados, e desencadeia a puberdade na idade cronológica programada geneticamente. É provável que as meninas tenham uma idade ideal para ocorrência da menarca, conforme as condições nutricionais tenham sido as ideais. Estudos atuais mostram que em países desenvolvidos a média de idade da menarca já está abaixo dos 12,5 anos (53,54).

Martorell et al. apontam dados de literatura que revelam as grandes diferenças de idade de menarca documentadas ao longo de um século nos países da Europa e nas últimas décadas nos países muito pobres e em desenvolvimento (52).

Até hoje a idade média da menarca varia de 13,5 a 16 anos de idade nos países muito pobres, os quais estão longe de conquistar condição nutricional satisfatória para sua população infantil. Certamente, viver em estado de contaminação do ambiente e dos alimentos, e, em consequência, com enteropatia ambiental ao longo de toda a infância, é uma condição intimamente relacionada à ocorrência de baixo peso, baixa estatura, baixo IMC, maturação sexual tardia, menarca tardia e estatura final de adulto inferior ao potencial genético. A enteropatia ambiental estava presente de modo significativo em toda a Europa há um século, quando a população era mais magra, mais baixa, e a média de idade da menarca era 15 anos (51,52,53).

Podemos afirmar que a pandemia de obesidade é consequência do aumento quantitativo da ingestão de energia e gorduras?

Com raras exceções, até hoje as pesquisas que avaliam a mudança no padrão antropométrico das populações são unânimes em apontar a superalimentação e erros alimentares entre as causas do aumento da prevalência de obesidade, ao lado da diminuição do gasto energético com atividade física.

Em 1997, uma importante publicação da Organização Mundial da Saúde (OMS) relatou que o aumento global da prevalência de obesidade não era somente um resultado da superalimentação populacional e que dois outros fatores deveriam ser avaliados como coadjuvantes da instalação desta morbidade: a) ingestão de alimentos ricos em gorduras e com densidade energética maior; b) estilo de vida sedentário (55). Dez anos se passaram desde esta publicação e surgiram indícios de que mesmo estes fatores são insuficientes para justificar aumento tão grande na média do IMC humano em todos os países desenvolvidos e em desenvolvimento.

Nicklas et al., na pesquisa *Bogalusa Heart Study*, nos Estados Unidos, avaliaram o consumo alimentar de crianças desde 1973 até 1988. A média de peso e IMC aumentou bastante neste período e o consumo médio de energia foi 65,5 Kcal/Kg/dia em 1973 e 60,7 Kcal/Kg/dia em 1988. Houve diminuição significativa no consumo médio de gorduras totais e de ácidos graxos saturados. A porcentagem calórica total de proteínas e carboidratos aumentou e a de gorduras diminuiu (56). Concluíram os autores que a obesidade não aumentou devido à superalimentação, e sim porque a atividade física diminuiu, com conseqüente queda da necessidade energética (39). *Monteiro et al.* avaliando no Brasil as diferenças alimentares da população adulta ao longo de uma década, constataram que o consumo energético médio caiu de 1919 Kcal/dia em 1988 para 1711 Kcal/dia em 1996 (57). As pequenas mudanças qualitativas no perfil alimentar da população brasileira naquele período foram muito valorizadas pelos autores, mas numa observação detalhada, percebe-se que são mudanças

insuficientes para justificar o grande aumento no IMC médio da população brasileira. *Troiano et al.*, numa análise de três grandes inquéritos nutricionais de 1971 até 1994 (*National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES*) em crianças e adolescentes norte-americanos, observaram que não houve mudança significativa na quantidade média diária de energia ingerida. A ingestão de gordura declinou de 36% para 34% do total calórico diário, enquanto a ingestão de ácidos graxos saturados caiu de 14% para 12% do total, e a ingestão diária de colesterol diminuiu significativamente no período (2). Os autores salientaram que a ocorrência de obesidade depende de um balanço energético positivo, porque a queda da ingestão alimentar não ocorreu em intensidade suficiente para compensar o menor gasto energético com atividade física. *Ford et al.*, numa análise mais avançada dos dados da pesquisa citada acima, realmente salientaram que a média de ingestão energética diária diminuiu entre crianças e adolescentes norte-americanos nos últimos 30 anos (58).

Portanto, estes estudos tornam evidente que a tendência secular de aumento da obesidade não pode ter ocorrido somente por aumento da ingestão de energia ou de gorduras. O estudo de *Kain et al.*, que buscou os possíveis determinantes básicos para aumento da obesidade em crianças e adolescentes chilenos ao longo de duas décadas, apontou múltiplos fatores, entre o quais a melhora das condições sócio-econômicas da população, diminuição de infecções, programas sociais de suplementação alimentar, aumento do sedentarismo e aumento da ingestão de gorduras (59). Certamente a conclusão a respeito do aumento da ingestão de gorduras representa algum tipo de viés, pois no Chile as gorduras compreendem apenas 28% do total diário da energia consumida por crianças, uma das concentrações mais baixas no mundo ocidental (36).

Outra hipótese bastante valorizada na última década para justificar a pandemia da obesidade é a da transição nutricional (60,61), terminologia adotada para se referir às mudanças qualitativas nos hábitos alimentares. A transição nutricional se refere à recente mudança do comportamento alimentar humano, que passou à ingestão de uma dieta mais rica em gorduras, açúcares e alimentos refinados e reduziu o consumo de alimentos naturais que contêm carboidratos complexos e fibras. A transição nutricional ocorreu devido à globalização da produção, distribuição e *marketing* dos alimentos, num momento de urbanização e mudanças nas preferências e hábitos populacionais. Os estudos que comparam os hábitos alimentares qualitativos de crianças e adolescentes são quase unânimes em encontrar um consumo significativamente maior de refrigerantes e sucos entre os obesos do que entre os que estão na faixa normal de IMC (62,63,64). Em algumas pesquisas foi constatada ingestão de alimentos mais concentrados em gorduras nas crianças obesas do que naquelas com IMC adequado (65), mas esses resultados não se repetem em outras pesquisas (64,66,67). Quaisquer dessas mudanças qualitativas não parecem suficientemente capazes de mudar o IMC numa população que, na média, mantém o consumo total de energia e gorduras igual com o passar das décadas, ou até menor, como citado anteriormente (2,39,56,57,58). Que justificativa pode ser dada às diferenças significativas dos hábitos alimentares entre grupos de obesos e de não obesos e a instalação da pandemia da obesidade? A resposta é simples. Os estudos são transversais e deixam de avaliar se no passado os grupos de obesos e de não obesos teriam ou não as mesmas diferenças de hábitos observadas atualmente. Porém, se não justificam a pandemia da obesidade (efeito populacional), com certeza essas diferenças justificam, ao menos em parte, a obesidade de cada indivíduo (efeito individual) (66,67,68).

De qualquer modo, as evidências parecem praticamente definitivas no sentido de que crianças, adolescentes e adultos estão ingerindo menor quantidade energética por quilograma de peso por dia com o passar das décadas. O aumento da prevalência populacional de obesidade é consequência da melhora da capacidade de digerir e absorver alimentos, a partir da diminuição progressiva da enteropatia ambiental. Assim, seria

necessária uma ingestão total diária de alimentos muito menor do que a quantidade ingerida no passado, para que a média do IMC populacional não aumentasse. *Troiano et al.*, relatam que a redução da quantidade de alimentos ingeridos não ocorreu em intensidade suficiente para manter o balanço energético inalterado (2). Discorda-se quando aqueles autores sugerem que a diminuição da ingestão alimentar teria que ser maior para compensar o declínio secular da atividade física (68,69).

É provável que a pandemia de obesidade seja pouco influenciada pela menor intensidade de atividade física das civilizações modernas.

Pode-se indagar: será que a atividade física intensa do passado era causa de prejuízo de crescimento e estatura, em relação à estatura humana atual? Pesquisas tentaram avaliar se atividade física intensa provoca baixa estatura. Em uma delas verificou-se que adolescentes praticantes de ginástica olímpica possuem estatura baixa (68), o que foi contestado pela comprovação de que a atividade física de alto impacto, promovida pela ginástica olímpica, não é fator causal de baixa estatura, mas sim, um viés de seleção (69). Os atletas de baixa estatura são os que possuem o tipo físico que permite melhor desempenho na ginástica olímpica, sendo estes os escolhidos para esta atividade esportiva.

Numa comparação com os padrões atuais, há várias décadas praticava-se mais atividade física e a média de estatura humana era menor em todas as idades. A prática adequada de atividade física não provoca baixa estatura, e todos concordam com isso. No entanto, as civilizações modernas reduziram significativamente a intensidade de atividade física (70) e, paralelamente, a média de estatura da população infantil em todas as idades aumentou bastante. Seria o sedentarismo uma causa de grande estatura? Não é possível atribuir o aumento da estatura humana à diminuição da atividade física. Do mesmo modo, não parece certo atribuir o aumento secular da média de IMC humano somente à diminuição da atividade física.

A tendência ao sedentarismo, estabelecido a partir da maior taxa de urbanização populacional nas últimas décadas e diminuição dos exercícios físicos do dia a dia, certamente leva a um menor gasto energético. Poderia, no entanto, a diminuição do gasto energético levar à diminuição da ingestão média calórica, observado em estudos populacionais? Infelizmente não temos resposta para esta questão. O que indiscutivelmente já foi comprovado é que a mudança do estilo de vida (comer menos em vários horários, associado ao exercício físico) é a melhor estratégia para tratar a obesidade e co-morbidades como o diabetes, a hipertensão arterial e a dislipidemia. No entanto, a grande maioria dos estudos, demonstra que o aumento da atividade física, quando muito bem implantado em curto, médio ou longo prazo, é incapaz de reduzir significativamente o IMC de indivíduos com sobrepeso e obesidade (71,72,73,74,75,76). Várias dessas pesquisas mostram que a melhora sustentada da prática de atividade física não faz o IMC diminuir, e sim redistribui a gordura corporal, diminuindo a gordura visceral e aumentando o ganho de massa magra ou muscular (77).

É grande a quantidade de pesquisas publicadas a respeito da influência sobre a média de IMC, exercida pelo número de horas por dia que crianças e adolescentes dedicam à televisão e jogos eletrônicos. Em 2004 foi publicada uma meta-análise de 30 estudos, com os resultados sugerindo que o tempo diário dedicado à televisão e jogos eletrônicos exerce um efeito significativo no ganho de peso, no entanto na análise não foi possível demonstrar que a inatividade física justifica um aumento tão grande na média do IMC humano, como o que vem ocorrendo nas últimas décadas (78). Os resultados dessas pesquisas podem ser atribuídos a uma relação causa efeito invertida, ou seja, as crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade são as que têm mais dificuldade em colocar em movimento o peso de seu corpo e por isso gastam muito tempo em atividades sedentárias. Isto poderia ser interpretado como um viés de conclusão, na verdade é a obesidade que causa o sedentarismo e não o contrário (79).

A diminuição progressiva da enteropatia ambiental fez aumentar a absorção de nutrientes, tornou a humanidade mais sadia e elevou as médias de estatura e IMC em todas as idades. A maior estatura humana, maior massa física e maior porcentagem de tecido adiposo de reserva, são reflexos de uma melhor condição de saúde humana, devido à redução drástica da enteropatia ambiental, e não somente devido à diminuição da atividade física. No entanto, a condição de saúde pode melhorar bastante com promoção de atividade física, pois, sem enteropatia ambiental, a população atingirá boa média de estatura, adequada porcentagem de gordura corporal e menor risco de síndrome metabólica. Isso vale para as pessoas portadoras de baixo peso, sobrepeso, ou peso adequado. Pesquisas recentes demonstram que pessoas obesas com boa atividade física possuem condições de saúde melhores do que pessoas magras sedentárias (80,81).

Outra hipótese da higiene.

Bickler, originalmente, sugere a hipótese de que a enteropatia ambiental, que acomete as populações que vivem em áreas do Terceiro Mundo sem saneamento, protege os seus portadores contra as doenças crônicas e degenerativas do mundo ocidental moderno (82). Lembra que o intestino é um importante órgão imunológico e neuroendócrino e sua inflamação promove profundas mudanças locais e sistêmicas. Considera que a hipótese de a enteropatia ambiental proteger as populações carentes contra as doenças ocidentais não contagiosas, está de acordo com a hipótese da higiene, que foi proposta pela primeira vez em 1989, por Strachan (83). A hipótese da higiene, para justificar o aumento da prevalência de doenças alérgicas nas últimas décadas, propõe a idéia de que quanto piores são as condições de higiene e mais numerosas as famílias, menor é a propensão para o desenvolvimento de alergias nas crianças. Quanto menos higiene e maior contato entre pessoas, mais infecções ocorrem, e o sistema imunológico dedica-se ao combate de infecções (predomínio fenotípico Th1 dos linfócitos T-helper). As condições atuais de vida, com excesso de higiene, vacinações e pouca transmissão de infecções, geram uma ociosidade perversa do sistema imunológico, o qual desenvolve mais suas funções alérgicas (predomínio fenotípico Th2) (84).

A hipótese da higiene tenta explicar as razões para o aumento da prevalência de alergias, por um mecanismo diferente da hipótese proposta neste artigo, na qual a higiene extrema fez desaparecer a má absorção intestinal secundária à enteropatia ambiental, promovendo aumento da estatura, da porcentagem de gordura corporal, obesidade, hipertensão arterial, hiperlipidemia, diabetes e outras comorbidades. Mesmo assim, temos que concordar que, apesar de não ser a mesma, estamos realmente diante de outro tipo de hipótese da higiene.

NOVAS PERSPECTIVAS

A hipótese exposta neste artigo está fundamentada solidamente na literatura científica produzida no presente e no passado, e gera a demanda para inúmeros tipos de protocolos de pesquisas, capazes de responder a novas questões.

O artigo teve o objetivo de sugerir que a diminuição da intensidade da enteropatia ambiental é o principal fator determinante da pandemia da obesidade e de outras tendências seculares da antropometria humana. Parece fundamental que o pensamento científico volte-se imediatamente para esta hipótese, pois ainda 2,5 bilhões de humanos vivem em condições ambientais que promovem enteropatia ambiental significativa. Trata-se de um contingente da humanidade que possui condições de saúde e perfil de mortalidade semelhante ao dos países desenvolvidos há 50 ou 100 anos e dos países em desenvolvimento há 20 ou 30 anos. É tentador, a essa altura, fazer as seguintes perguntas. Devemos preferir uma população de baixa estatura, baixo peso, enfrentando doenças e mortes relacionadas à desnutrição e infecções, ou uma população de maior estatura e massa física adiposa abundante, favorecendo o perfil mórbido moderno e seus riscos de morte? Em termos

de longevidade, quem está em desvantagem: a civilização desnutrida que ingere continuamente altas concentrações de bactérias coliformes, ou a população mais alta, com sobrepeço, que quase não ingere microorganismos? Basta conhecer o histórico epidemiológico das doenças e causas de morte da humanidade para compreender que a civilização que convive com a higiene extrema e hoje sofre as desvantagens do sobrepeço está em condição vantajosa.

O biótipo corporal é fundamentalmente herdado e o metabolismo também. Cada indivíduo possui seu potencial para peso, estatura, porcentagem de massa magra e adiposa e idade de desenvolvimento da puberdade. Fatores externos, ou seja, hábitos de vida e intercorrências de saúde, favoráveis ou desfavoráveis, colocam o indivíduo a oscilar no entorno de seu potencial genético. Há um alerta que não podemos esquecer. Se a humanidade começar a se tornar mais magra, este será o triste indicativo da falência de todas as estruturas desenvolvidas para a geração do progresso. Se a humanidade emagrecer, certamente isto ocorrerá porque a ruína das civilizações modernas já começou.

Agradecimentos:

Aos hematologistas do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Dr. Ivo Ronchi Junior e Dra. Aneliza Fernandes, por terem diagnosticado e tratado com grande êxito a leucemia que o autor deste artigo especial vem enfrentando nos últimos três anos.

Referências

- Ma G. Environmental factors leading to pediatric obesity in the developing world. In: Chen C, Dietz WH. Obesity in childhood and adolescence. **Nestlé Nutrition Workshop Series** 2002; 49: 195-206.
- Troiano RP, Briefel RR, Carroll MD, Bialostosky K. Energy and fat intakes of children and adolescents in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Surveys. **Am J Clin Nutr** 2000; 72 (suppl): 1343S-53S.
- Baker SJ, Mathan VI. Tropical enteropathy and tropical sprue. **Am J Clin Nutr** 1972; 25: 1047-55.
- Schenk EA, Klipstein FA. Tropical jejunitis (tropical enteropathy). A protocol for the evaluation of small bowel biopsies. **Am J Clin Nutr** 1972; 25: 1108-17.
- Sprinz H, Sribhibhadh R, Gangarosa EJ et al. Biopsy of small bowel of Thai people. **Amer J Clin Path** 1962; 38: 43-51.
- Mata LJ, Jiménez F, Córdón M, Rosales R, Prera E, Schneider RE, Viteri F. Gastrointestinal flora of children with protein-calorie malnutrition. **Am J Clin Nutr** 1972; 25: 1118-26.
- Schneider RE, Viteri FE. Morphological aspects of the duodenojejunal mucosa in protein-calorie malnourished children and during recovery. **Am J Clin Nutr** 1972; 25: 1092-102.
- Schneider RE, Viteri FE. Luminal events of lipid absorption in protein-calorie malnourished children: relationship with nutritional recovery and diarrhea. I. capacity of the duodenal content to achieve micellar solubilization of lipids. **Am J Clin Nutr** 1974; 27: 777-87.
- Schneider RE, Viteri FE. Luminal events of lipid absorption in protein-calorie malnourished children: relationship with nutritional recovery and diarrhea. II. Alterations in bile acid content of duodenal aspirates. **Am J Clin Nutr** 1974; 27: 788-96.
- Klipstein FA, Rubio C, Maldonado N, Montas S. Investigations concerning the prevalence of nutritional deficiencies and intestinal malabsorption among rural populations of the West Indies. I. methodology. **Am J Clin Nutr** 1972; 25: 1236-42.
- Klipstein FA, Beauchamp I, Corcino JJ, Maldonado M, Tomasini JT, Maldonado N, Rubio C, Schenk EA. Nutritional status and intestinal function among rural populations of the West Indies. II. Barrio Nuevo, Puerto Rico. **Gastroenterology** 1972; 63: 758-67.
- Albert MJ, Bhat P, Rajan D, Maiya PP, Pereira SM, Mathan M, Baker SJ. Jejunal microbial flora of southern Indian infants in health and with acute gastroenteritis. **J Med Microbiol** 1978; 11: 433-40.
- Fagundes Neto U, Martins MC, Lima FL, Patrício FR, Toledo MR. Asymptomatic environmental enteropathy among slum-dwelling infants. **J Am Coll Nutr** 1994; 13: 51-6.
- Brunser O, Araya M, Espinoza J, Figueroa G, Pacheco I, Lois I. Chronic environmental enteropathy in a temperate climate. **Hum Nutr Clin Nutr** 1987; 41: 251-61.
- Menzies IS, Zuckerman MJ, Nukajan WS, Somasundaram SG, Murphy B, Jenkins AP, Crane RS, Gregory GG. Geography of intestinal permeability and absorption. **Gut** 1999; 44: 483-9.
- Batt RM, Bush BM, Peters TJ. Subcellular biochemical studies of a naturally occurring enteropathy in dog resembling chronic tropical sprue in human beings. **Am J Vet Res** 1983; 44: 1492-6.
- Fagundes Neto U, Kallas MR, Patrício FR. Morphometric study of the small bowel mucosa in infants with diarrhea due to enteropathogenic *Escherichia coli* strains. **Hepatogastroenterology**; 1997; 44: 1051-6.
- Reis JC, Moraes MB, Fagundes Neto U. [Breath hydrogen test to evaluate lactose absorption and small bowel bacterial overgrowth in children]. **Arq Gastroenterol** 1999; 36: 169-76.
- Alves GM, Moraes MB, Fagundes Neto U. [Nutritional status and breath hydrogen test with lactose and lactulose in Terena Indian children]. **J Pediatr (Rio J)** 2002; 78: 113-9.
- Rastogi A, Malhotra V, Uppal B, Aggarwal V, Kalra KK, Mittal SK. Aetiology of chronic diarrhoea in tropical children. **Trop Gastroenterol** 1999; 20: 45-9.
- Veitch AM, Kelly P, Zulu IS, Segal I, Farthing MJ. Tropical enteropathy: a T-cell-mediated crypt hyperplastic enteropathy. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 2001; 13: 1175-81.
- Kukuruzovic RH, Brewster DR. Small bowel intestinal permeability in Australian aboriginal children. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 2002; 35: 206-12.
- Campbell DI, Lunn PG, Elia M. Age-related association of small intestinal mucosal enteropathy with nutritional status in rural Gambian Children. **Br J Nutr** 2002; 88: 499-505.
- Kelly P, Menzies I, Crane R, Zulu I, Feakins R, Mwansa J, Mudenda V, Katubulushi M, Greenwald S, Farthing M. Responses of small intestinal architecture and function over time to environmental factors in tropical population. **Am J Trop Med Hyg** 2004; 70: 412-9.
- Brewster DR, Manary MJ, Menzies IS, O'Loughlin EV, Henry RL. Intestinal permeability in kwashiorkor. **Arch Dis Child** 1997; 76: 236-41.
- Galpin L, Manary MJ, Fleming K, Ou CN, Ashorn P, Shulman RJ. Effect of *Lactobacillus GG* on intestinal integrity in Malawian children at risk of tropical enteropathy. **Am J Clin Nutr** 2005; 82: 1040-5.
- Fagundes Neto U, Viaro T, Wehba J, Machado NL, Patrício FR, Michalany J. [Tropical enteropathy: morphologic and functional changes of the small intestine and their effects on nutritional status]. **Arq Gastroenterol** 1981; 18: 177-82.
- Fagundes Neto U, Viaro T, Wehba J, Patrício FR, Machado NL. Tropical enteropathy (environmental enteropathy) in early childhood: a syndrome caused by contaminated environment. **J Trop Pediatr** 1984; 30: 204-9.
- Brown KH, Khatun M, Ahmed G. Relationship of the xylose absorption status of children in Bangladesh to their absorption of macronutrients from local diets. **Am J Clin Nutr** 1981; 34: 1540-7.
- Campbell DI, Mcphail G, Lunn PG, Elia M, Jeffries DJ. Intestinal inflammation measured by fecal neopterin in Gambian children with enteropathy: association with growth failure, *Giardia lamblia*, and intestinal permeability. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 2004; 39: 153-7.
- Gusmão RHP, Martins MCV, Gusmão SRB, Fagundes Neto U. Enteropatia ambiental: estudo ultra-estrutural da mucosa jejunal de crianças assintomáticas. **J Pediatr (Rio J)** 1993; 69: 433-40.
- Campbell DI, Murch SH, Elia M, Sullivan PB, Sanyang MS, Jobarteh B, Lunn PG. Chronic T cell-mediated enteropathy in rural west African children: relationship with nutritional status and small bowel function. **Pediatr Res** 2003; 54: 306-11.
- Beaton GH, Ghassemi H. Supplementary feeding programs for young children in developing countries. **Am J Clin Nutr** 1982; 35: 864-916.
- Prentice A. Nutrients requirements for growth, pregnancy and lactation: the Keneba experience. **S Afr J Clin Nutr** 1993; 6: 33-8.
- Martorell R. Results and implications of the INCAP follow-up study. **J Nutr** 1995; 125: 1127S-1138S.
- Solomons NW, Mazariegos M, Brown KH, Klasing K. The underprivileged, developing country child: environmental contamination and growth failure revisited. **Nutr Rev** 1993; 51: 327-32.
- Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. **Arch Dis Child** 1976; 51: 170-9.
- Hamill PVV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. **Am J Clin Nutr** 1979; 32: 607-29.
- Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? **BMJ** 1995; 311: 437-9.

40. Flegal KM, Troiano RP. Changes in the distribution of body mass index of adults and children in the US population. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2000; 24: 807-18.
41. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and Trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. **JAMA** 2002; 288: 1728-32.
42. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. **JAMA** 2004; 291: 2847-50.
43. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. **J Pediatr** 2006; 150: 12-7.
44. Sturm R. Increases in critically severe obesity in the United States, 1986-2000. **Arch Intern Med** 2003; 163: 2146-8.
45. Neutzling MB, Taddei JA, Rodrigues EM, Sigulem DM. Overweight and obesity in Brazilian adolescents. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2000; 24: 869-74.
46. Wang Y, Monteiro CA, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. **Am J Clin Nutr** 2002; 75: 971-7.
47. Cintra IP, Passos MAS, Fisberg M, Machado HC. Evolution of body mass index in two historical series of adolescents. **J Pediatr (Rio J.)** 2007; 83: 157-62.
48. Zepher E, Hilmes JH, Story M, Zhou X. Increasing prevalences of overweight and obesity in northern plains American Indian children. **Arch Pediatr Adolesc Med** 2006; 160: 34-9.
49. Rosenbaum M, Leibel RL. The physiology of body weight regulation: relevance to the etiology of obesity in children. **Pediatrics** 1998; 101: 525-39.
50. Cole TJ. Secular trends in growth. **Proc Nutr Soc** 2000; 59: 317-24.
51. França Junior I, Silva GR, Monteiro CA. [Secular trends of height in adulthood of children born in city of S. Paulo, Brazil, from 1950 to 1976]. **Rev Saude Publica** 2000; 34 (6Suppl): 102-7.
52. Martorell R, Kettel K, Schroeder DG. Reversibility of stunting: epidemiological findings in children from developing countries. **Eur J Clin Nutr** 1994; 48 (Suppl. 1): S45-S57.
53. Herman-Giddens ME, Kaplowitz PB, Wasserman R. Navigating the recent articles on girls' puberty in Pediatrics: what do we know and where do we go from here? **Pediatrics** 2004; 113: 911-7.
54. Anderson SE, Must A. Interpreting the continued decline in the average age at menarche: results from two nationally representative surveys of U.S. girls studied 10 years apart. **J Pediatr** 2005; 147: 753-60.
55. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity (WHO/NUT7/INCD/98.1). Geneva: WHO, 1998.
56. Nicklas TA, Webber LS, Srinivasan SR, Berenson G. Secular trends in dietary intakes and cardiovascular risk factors of 10 y-old children: the Bogalusa Heart Study (1973-1988). **Am J Clin Nutr** 1993; 57: 930-7.
57. Monteiro CA, Mondini L, Costa RBL. [Changes in composition and appropriate nutrition of family diet in the metropolitan areas of Brazil (1988-1996)]. **Rev Saude Publica** 2000; 34: 251-8.
58. Ford ES, Mokdad AH, Ajani UA. Trends in risk factors for cardiovascular disease among children and adolescents in the United States. **Pediatrics** 2004; 114: 1534-44.
59. Kain J, Burrows R, Uauy R. Obesity trends in Chilean children and adolescents: basic determinants. In: Chen C, Dietz WH. Obesity in childhood and adolescence. **Nestlé Nutrition Workshop Series** 2002; 49: 45-61.
60. Mendez MA, Monteiro CA, Popkin BM. Overweight exceeds underweight among women in most developing countries. **Am J Clin Nutr** 2005; 81: 714-21.
61. Popkin BM. The nutrition transition and obesity in the developing world. **J Nutr** 2001; 22: 355-75.
62. Alexy U, Sichert-Hellert W, Kersting M, Manz F, Schöch G. Fruit juice consumption and the prevalence of obesity and short stature in German preschool children: results of the DONALD Study. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1999; 29: 343-9.
63. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation Between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. **Lancet** 2001; 357: 505-8.
64. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, King MA, Pickett W. Overweight and obesity in Canadian adolescents and their associations with dietary habits and physical activity patterns. **J Adolesc Health** 2004; 35: 360-7.
65. Gazzaniga JM, Burns TL. Relationship between diet composition and body fatness, with adjustment for resting energy expenditure and physical activity, in preadolescent children. **Am J Clin Nutr** 1993; 58: 21-8.
66. Atkin LM, Davies PSW. Diet composition and body composition in preschool children. **Am J Clin Nutr** 2000; 72: 15-21.
67. Field AE, Austin SB, Taylor CB, Malspeis S, Rosner B, Rockett HR, Gilman MW, Colditz GA. Relation between dieting and weight change among preadolescents and adolescents. **Pediatrics** 2003; 112: 900-6.
68. Rogol AD, Clark PA, Roemmich JN. Growth and pubertal development in children and adolescents: effects of diet and physical activity. **Am J Clin Nutr** 2000; 72 (suppl.): 521S-8S.
69. Daly RM, Rich PA, Klein R, Bass SL. Short stature in competitive prepubertal and early pubertal male gymnasts: the result of selection bias or intense training? **J Pediatr** 2000; 137: 510-6.
70. Salbe AD, Fontvieille AM, Harper IT, Ravussin E. Low level of physical activity in 5-year-old children. **J Pediatr** 1997; 131: 423-9.
71. Mello ED, Luft VC, Meyer F. [Individual outpatient care versus group education programs. Which leads to greater change in dietary and physical activity habits for obese children?] **J Pediatr (Rio J)** 2004; 80: 468-74.
72. Watts K, Beye P, Siafarikas A, O'Driscoll G, Jones TW, Davis EA, Green DJ. Effects of exercise training on vascular function in obese children. **J Pediatr** 2004; 144: 620-5.
73. Carrel AL, Clark R, Peterson SE, Nemeth BA, Sullivan J, Allen DB. Improvement of fitness, body composition, and insulin sensitivity in overweight children in a school-based exercise program – a randomized controlled study. **Arch Pediatr Adolesc Med** 2005; 159: 963-8.
74. Gately PJ, Cooke CB, Barth JH, Bewick BM, Radley D, Hill AJ. Children's residential weight-loss programs can work: a prospective cohort study of short-term outcomes for overweight and obese children. **Pediatrics** 2005; 116: 73-7.
75. Kelly AS, Wetzsteon RJ, Kaiser DR, Steinberger J, Bank AJ, Dengel DR. Inflammation, insulin, and endothelial function in overweight children and adolescents: the role of exercise. **J Pediatr** 2004; 145: 731-6.
76. Quattrin T, Liu E, Shaw N, Shine B, Chiang E. Obese children who are referred to the pediatric endocrinologist: characteristics and outcome. **Pediatrics** 2005; 115: 348-51.
77. Ekelund U, Sardinha LB, Anderssen SA, Harro M, Franks PW, Brage S, Cooper AR, Andersen LB, Riddoch C, Froberg K. Associations between objectively assessed physical activity and indicators of body fatness in 9- to 10-y-old European children: a population-based study from 4 distinct regions in Europe (the European Youth Heart Study). **Am J Clin Nutr** 2004; 80: 584-90.
78. Marshall SJ, Biddle SJH, Gorely T, Cameron N, Murdey IM. Relationships between media use, body fatness and physical activity among children and youth: a meta-analysis. **Int J Obes** 2004; 28: 1238-46.
79. Davison KK, Marshall SJ, Birch LL. Cross-sectional and longitudinal associations between TV viewing and girls' body mass index, overweight status, and percentage of body fat. **J Pediatr** 2006; 149: 32-7.
80. Farrell SW, Kampert JB, Kohl HW, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS, Gibbons LW, Blair SN. Influences of cardiorespiratory fitness levels and other predictors on cardiovascular disease mortality in men. **Med Sci Sports Exerc** 1998; 30: 899-905.
81. Farrell SW, Braun L, Barlow CE, Cheng YJ, Blair SN. The relation of body mass index, cardiorespiratory fitness, and all-cause mortality in women. **Obes Res** 2002; 10: 417-23.
82. Bickler SW. Tropical enteropathy protects against Western diseases in environments of poor sanitation. **Med Hypothesis** 2006; 67: 146-50.
83. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the 'hygiene hypothesis'. **Thorax** 2000; 55 (suppl 1): S2-S10.
84. Holt PG. The hygiene hypothesis: modulation of the atopic phenotype by environmental microbial exposure. In: Isolauri E, Walker WA. Allergic diseases and the environment. **Nestlé Nutrition Workshop Series Pediatric Program** 2004; 53: 53-68.

Conflito de interesses: nada a declarar

Recebido em 10-03-2009

Revisado em 24-03-2009

Aceito em 31-03-2009

Endereço para correspondência:

Aristides Schier da Cruz

Rua Piauí, 1230, Bairro Parolin

CEP: 80220-240 – Curitiba, PR

RELATO DE CASO

SÍNDROME DE CUSHING ASSOCIADA A UM TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO PERIFÉRICO CUSHING SYNDROME ASSOCIATED TO A PERIPHERAL PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMOR

CAMILE F. CRUZETA¹
JEANNE D. GAMA¹
ANELISA FERNANDES²
CRISTIANE DE O. HENRIQUES²
VANESSA B. NOCERA²

Descritores: Síndrome de Cushing, Secreção Ectópica de Adrenocorticotropina, Tumor Neuroectodérmico Primitivo Periférico.
Key Words: Cushing Syndrome, Adrenocorticotropin Ectopic Secretion, Periferic Primitive Neuroectodermic Tumor

Resumo

Uma paciente de 15 anos foi internada com quadro de fraqueza, ganho de peso, acne, estrias difusas, hirsutismo, aumento da pressão arterial e atraso menstrual associados a linfonodomegalia. Exames mostraram hipercortisolismo, linfonodomegalia generalizada e massa adrenal, com biópsia de linfonodo cervical compatível com Tumor Neuroectodérmico Primitivo Periférico (pPNET). Apesar do uso de quimioterápicos, evoluiu com piora progressiva e óbito. O diagnóstico provável foi de síndrome de *Cushing* por secreção ectópica de adrenocorticotropina (ACTH) derivada de um pPNET, porém não foi possível a biópsia da massa adrenal para obtenção de uma etiologia definitiva. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1000-1003.**

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common 15-year-old patient was admitted to the hospital because of weakness, weight gain, acne, striae, hirsutism, blood pressure increase and menstrual delay associated with lymph node enlargement. Laboratory findings revealed hypercortisolism and generalized lymph node enlargement and adrenal mass were found by image exams, with a cervical lymph node biopsy compatible with Primitive Peripheral Neuroectodermal Tumor (pPNET). Besides chemotherapy treatment, patient progressed with worsening and to death. Probable diagnosis was Cushing Syndrome by adrenocorticotropin (ACTH) ectopic secretion from a pPNET, however biopsy from adrenal mass was not possible, to get a definitive etiology. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1000-1003.**

INTRODUÇÃO

A síndrome de *Cushing* (SC) é uma condição clínica decorrente do hipercortisolismo. É potencialmente fatal, devido às complicações que pode ocasionar. Tratando-se de doença endógena, a etiologia deve ser pesquisada para o correto diagnóstico e tratamento. Tumores produtores de adrenocorticotropina são causas raras de SC ACTH-dependentes, com frequência associados a um diagnóstico tardio e prognóstico reservado. Descreve-se a seguir um caso de um tumor neuroectodérmico primitivo periférico diagnosticado por biópsia de linfonodo cervical que se apresentou com clínica de SC.

CASO CLÍNICO

Uma jovem de 15 anos foi encaminhada ao Serviço de Endocrinologia por quadro de aumento de peso (15Kg em 6 meses), hipertensão arterial sistêmica, hirsutismo, acne, giba costal, estrias difusas e atraso menstrual de 5 meses, associados a linfonodomegalia supra-clavicular e cervical bilateral com 3 semanas de evolução e massa em fúrcula esternal de início há 1 semana (Fig. 1, 2 e 3). Exames laboratoriais evidenciaram cortisol coletado à meia-noite e após teste supressivo com 1mg de dexametasona elevados, compatíveis com hipercortisolismo (Tab. 1). A tomografia computadorizada (TC) de tórax evidenciou pequenos nódulos esparsos em pulmão direito e linfonodomegalias paratraqueais e paraaórticas. À TC de abdome, volumosa massa heterogênea, sem calcificações, na topografia da glândula supra-renal direita, com cerca de 10 cm de diâmetro e extensas linfonodomegalias paraaórticas e paracavais (Fig. 4 e 5).

A biópsia de linfonodo supra-clavicular foi sugestiva de neoplasia pouco diferenciada de alto grau.

Imunohistoquímica: CD99, Vimentina, Sinaptofisina e MEL-A positivos, S100-/-+. Quadro morfológico e perfil imunohistoquímico compatíveis com tumor neuroectodérmico primitivo (pNET), com revisão de lâmina em outro departamento expressando os mesmos marcadores e impressão diagnóstica.

Mielograma sem alterações. Iniciado tratamento quimioterápico com esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) por 4 ciclos, evoluindo com aumento das massas supraclaviculares e alteração visual, sendo substituído por paclitaxel e cisplatina. Após terceiro ciclo houve regressão de 60% do tamanho dos linfonodos cervicais, porém com aumento da massa abdominal e início de edema de membros inferiores. Apresentou persistência do aspecto cushingóide apesar do uso de cetozazolol. Aproximadamente 5 meses após diagnóstico, evoluiu com piora clínica importante. Novos exames evidenciaram hipercortisolismo e hipocalcemia (Tab. 2). TC de tórax mostrou aumento do número e tamanho dos nódulos pulmonares e linfonodomegalia nas cadeias pré-traqueal e subcarinal e pela TC de abdome, observou-se aumento da massa em adrenal direita e linfonodomegalia confluyente em região retroperitoneal, hilos renais e raiz de mesentério. Iniciado novo esquema quimioterápico com ifosfamida e etoposide associados a mitotano, porém sem resposta clínica e tumoral, evoluindo em poucos dias à insuficiência respiratória e óbito.

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

²Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

E-mail: cruzeta@gmail.com

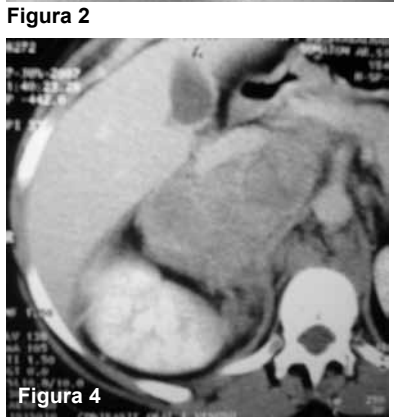


TABELA 1 – Exames laboratoriais iniciais

	24/05/07	25/05/07	26/05/07	28/05/07	30/05/07	Valores de referência:
Cortisol basal	46,5 µg/dl	40,8 µg/dl				Manhã: 5,0-25,0 µg/dl
Cortisol coletado à 0h				44,7 µg/dl		Tarde: 2,5-12,5 µg/dl
Cortisol pós dexametasona			41,7 µg/dl			
ACTH	16,6 pg/ml					0-46 pg/ml
S-DHEA					1622 µg/dl	37-280 µg/dl
Testosterona livre					36,4 pg/ml	0,29-3,18 pg/ml
Sódio					143 mmol/l	136-145 mmol/l
Potássio					4,2 mmol/l	3,5-5,5 mmol/l
Glicemia					102 mg/dl	60-99 mg/dl
LDH					1691 U/l	125-245 U/l

TABELA 2 – Exames laboratoriais posteriores

	12/09/07	10/10/07	05/11/07	06/11/07	Valores de referência:
Cortisol basal		30,9 µg/dl	>50 µg/dl	>50 µg/dl	Manhã: 5,0-25,0 µg/dl Tarde: 2,5-12,5 µg/dl
Cortisol livre urinário	4680 µg/dl				28,5-213,7 µg/24h
ACTH				13,1 pg/ml	0-46 pg/ml
Sódio			144 mmol/l		136-145 mmol/l
Potássio			2,4 mmol/l		3,5-5,5 mmol/l
Glicemia		269 mg/dl			60-99 mg/dl
LDH	3595 U/l				125-245 U/l

DISCUSSÃO

A síndrome da secreção ectópica de ACTH foi primeiramente descrita em 1928 por *Brown* em uma paciente com carcinoma pulmonar de pequenas células e associação de diabetes, hirsutismo, hipertensão arterial e hiperplasia adrenal (1,2,3). Desde que alguns tecidos produzem ACTH fisiologicamente, o termo “secreção ectópica” pode estar incorreto, porém a maior parte deste hormônio tem pouca atividade biológica devido ao processamento inadequado do seu precursor, a proopiomelanocortina (POMC)-(4). Em comparação à doença de *Cushing* (DC), que se desenvolve com maior frequência em mulheres

entre 30 e 40 anos, a síndrome ectópica é apenas pouco mais prevalente em mulheres e com idade média de apresentação entre 45 e 50 anos (3).

Sabe-se que 2 a 15% das causas de síndrome de *Cushing* ACTH dependente derivam de secreção ectópica (1,2,5). Carcinoma brônquico de pequenas células responde pela maior parte dos casos (1,6), seguida de carcinóides brônquicos. Outras etiologias comuns são carcinóides tímicos, tumores de ilhotas pancreáticas, carcinoma medular de tireóide, feocromocitoma e adenocarcinomas, entre outros (6,7,8). No relato de caso de *Butt*, uma SC ectópica originou-se de um

neuroblastoma (4).

Em até 12,5% dos casos, a fonte da secreção do ACTH pode não ser encontrada (9). Recentemente, *Teves* relatou um tumor neuroendócrino metastático de origem indeterminada, apresentando-se com síndrome de *Cushing* e metástase hepática (6). Mais raramente, a síndrome pode ser causada por secreção ectópica de CRH, especialmente por tumores carcinóides, elevando assim a concentração plasmática deste hormônio (7,9).

A síndrome ectópica produtora de ACTH pode se manifestar agudamente com hipertensão arterial, em 80% dos casos, edema, fraqueza muscular proximal, hiperpigmentação cutânea, irregularidade menstrual, alterações psíquicas, equimoses espontâneas e intolerância à glicose, com progressão rápida dos sintomas (6,9,10). Fraqueza, edema e hipocalcemia são característicos e, associados à alcalose, formam um achado sugestivo de secreção ectópica (5). A hipocalcemia ocorre com frequência, o que raramente encontra-se na doença de *Cushing*. Um maior efeito mineralocorticoide se deve a um aumento da secreção de cortisol, corticosterona e 11-deoxicorticosterona e a uma diminuição da atividade ou saturação da 11-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 (6). A hipertensão arterial está fortemente relacionada à mortalidade nestes casos, sendo de difícil controle e respondendo parcialmente ao uso de cetoconazol, que leva à diminuição do nível de cortisol plasmático (6). Manifestações paraneoplásicas podem estar presentes, como hiporexia, perda de peso e anemia (7). Achados crônicos da síndrome de *Cushing* como obesidade central e estrias cutâneas são menos comuns, e geralmente estão associados a tumores indolentes, como carcinóides brônquicos, pancreáticos, tímicos, carcinomas medulares da tireóide, feocromocitomas e tumores neuroendócrinos, entre outros. Neste relato de caso, a paciente apresentou-se com SC de rápida progressão, com hipertensão arterial, atraso menstrual e intolerância à glicose ao diagnóstico, mas também com alguns achados de hipercortisolismo crônico, como obesidade central e estrias cutâneas. Hipocalcemia tornou-se presente com a evolução do quadro.

Um processo infeccioso pode ser encontrado ao diagnóstico ou durante a evolução, associado ao excesso de cortisol. O volume tumoral não parece ter relação com a quantidade de cortisol secretada e com a clínica proveniente do hipercortisolismo (10,11). A secreção ectópica de ACTH leva à hiperplasia adrenal bilateral e à supressão da secreção de CRH e de adrenocorticotropina pela pituitária.

Ensaio imunorradiométricos modernos podem não reconhecer algumas variantes de ACTH produzidas por fontes ectópicas, pois são altamente específicos para a molécula de ACTH hipofisária, enquanto que radioimunoensaios menos específicos são mais efetivos na medida destas formas circulantes de peptídeos ACTH-like (6). Quando o diagnóstico de síndrome de *Cushing* ACTH-dependente torna-se evidente, o próximo passo na investigação etiológica é diferenciar doença de *Cushing* de secreção ectópica de ACTH. Valores séricos maiores que 100pg/ml de adrenocorticotropina à meia-noite sugerem etiologia ectópica, assim como cortisol livre urinário maior que 1300 nmol/24horas (6). A maioria dos tumores não responde ao teste supressivo com altas doses de dexametasona, ao teste do CRH e ao teste da metirapona, porém podem tornar-se um desafio diagnóstico, pois não há um teste específico para diferenciação de DC e SC ectópica. Quando a principal hipótese torna-se a síndrome de secreção ectópica, inicialmente realiza-se TC de alta resolução ou RM de tórax e abdome, pois os tumores geralmente são evidentes radiologicamente (6). Se esta investigação for negativa, pode-se realizar cintilografia com análogo de octreotida marcado com indio111 (pentetreotida), já que a maioria desses tumores tem origem neuroendócrina e deve apresentar alta expressão de receptores de somatostatina (7). A análise de marcadores tumorais como

calcitonina, CEA, gastrina, β -hCG e α -feto-proteína deve ser rotineiramente solicitada, pois resultados positivos favorecem o diagnóstico de ectopia (8). Outros produtos hormonais associados ao ACTH ectópico são α -MSH, β -MSH e CLIP.

A ressecção de tumores ectópicos cura o hipercortisolismo, porém a maior parte dos tumores é irressecável ao diagnóstico. O excesso de cortisol pode ser tratado com inibidores da síntese hormonal, como cetoconazol, mitotano, metirapona e amioglutetimida (6,8). O mitotano é um adrenocorticolítico específico, que pode causar hiporexia, náuseas, sonolência, ataxia e outros sintomas neurológicos. Outra opção é o uso de octreotida. Como monitoramento utilizam-se as dosagens de cortisol plasmático e urinário. Em casos de tumores indolentes, a adrenalectomia bilateral é uma alternativa terapêutica, principalmente em pacientes com uso prolongado de medicamentos adrenolíticos e doença disseminada (9,11). O prognóstico varia de acordo com a etiologia tumoral, tumores metastáticos tendem a ter prognósticos desfavoráveis. Neste caso clínico, ao diagnóstico já estavam presentes linfonodomegalia generalizada e metástases pulmonares.

Em relação ao pPNET, trata-se de uma neoplasia altamente agressiva pertencente a um grupo de tumores derivados da crista neural, que se diferenciam em uma linhagem neuroendócrina (12,13,14). Dentre estes tumores, encontram-se os tumores mesenquimais malignos (sarcoma de *Ewing*, PNET e tumor de *Askin*), o rabdomiocarcinoma primitivo, o neuroblastoma e o linfoma (13,15,16,17,18). Origina-se em vários sítios extra-ósseos (17), sendo os mais comuns tórax, abdome, pelve e região para-espinal (19), podendo ocorrer também em diversos órgãos como bexiga, ureter, adrenais, pâncreas, vesícula biliar, intestino delgado, estômago, pulmões, ovários, entre outros (12,13,16,17,18). O pPNET é facilmente confundido com tumor pouco diferenciado, e seu diagnóstico baseia-se na combinação de características microscópicas, imunohistoquímicas (IHQ) e citogenéticas (18). Compartilham alterações genéticas e moleculares com os tumores de *Ewing* extra-ósseos, como a translocação t(11;22)(q24;q12) (22). São marcadores imunohistoquímicos do PNET: CD-99, vimentina, marcadores neuronais (enolase neurônio-específica, sinaptofisina e cromogranina, proteína neurofilamentar, antígeno de superfície da célula neuronal), proteína S-100, antígeno de membrana epitelial, citoqueratina e leu-7, mas não são patognômicas (13,21). O antígeno de superfície CD-99 é muito sensível, porém pouco específico, estando presente principalmente em pPNET e sarcoma de *Ewing* (23).

É um tumor raro que acomete todas as idades, mais comum em adolescentes e adultos jovens de até 30 anos, com pico de incidência aos 15 anos (12,16,17,19,24). A tomografia computadorizada é o método de imagem mais comumente utilizado para a identificação e caracterização de tumores adrenais, com 98% de sensibilidade e 92% de especificidade, podendo-se utilizar a ressonância nuclear magnética como método complementar se necessário (24). O comportamento biológico desta doença envolve progressão rápida e infiltração dos tecidos adjacentes (18,21), com tendência à recidiva local e a metástases precoces, principalmente para linfonodos regionais, pulmões, fígado, ossos e medula óssea, resultando em um prognóstico pobre (19). No caso da paciente descrita, no momento do diagnóstico ficou impossível relacionar a adrenal como foco primário do tumor e não metastático, pois para tal seria necessária a biópsia da glândula.

A excisão cirúrgica é o principal tratamento em doença localizada, mostrando benefício na sobrevida (17). O pPNET é um tumor relativamente sensível à quimioterapia e à radioterapia (19). Não há consenso sobre o tratamento, os quimioterápicos com melhores respostas são combinações incluindo vincristina, antraciclina, actinomicina, ciclofosfamida, ifosfamida, etoposido, teniposido e platinas (13,15,18,19,25). Apesar do tratamento agressivo, com terapias combinadas,

o prognóstico continua ruim. A sobrevida livre de doença em 5 anos está entre 45 e 55% em doença localizada (12) e em doença metastática varia de 0 a 25% (20). O fator prognóstico negativo mais importante é a presença de doença metastática ao diagnóstico (15). Outros fatores de prognóstico adverso são: massa tumoral volumosa, localização central/pélvica e pouca resposta à quimioterapia neoadjuvante (12,20).

Neste relato de caso, diagnosticou-se uma síndrome de *Cushing* associada a um tumor neuroectodérmico primitivo periférico. Apesar de os valores de ACTH encontrarem-se dentro dos valores normais de referência, os mesmos estão relativamente elevados para o grau de elevação de cortisol concomitante (não suprimidos), sugerindo síndrome de *Cushing* ACTH dependente. Nota-se o fato de que o ACTH precisa ser devidamente coletado para uma avaliação fidedigna. O tumor adrenal poderia ser o sítio primário ou um sítio metastático do pPNET. Uma hipótese seria que este tumor estivesse produzindo ACTH, e assim estimulando a secreção adrenal de cortisol. Outra seria um tumor adrenal secretando cortisol, não suprimindo a secreção de ACTH, de origem ectópica. Não foi possível a realização de biópsia da massa adrenal, para posterior análise anatomo-patológica, impossibilitando assim o diagnóstico definitivo.

CONCLUSÃO

A síndrome de *Cushing* ectópica, embora rara, deve ser pesquisada em casos de SC ACTH dependentes. A identificação de sua etiologia é necessária, pois o prognóstico varia de acordo com o tumor de origem. Exames de imagem com frequência encontram o tumor primário e o diagnóstico definitivo é realizado através de biópsia da massa suspeita e análise microscópica e imunohistoquímica. Medidas paliativas devem ser tentadas para aliviar as repercussões do hipercortisolismo em tumores irrecorríveis. Em relação ao pPNET, possui um prognóstico adverso quando diagnosticado tardiamente, com evolução rápida do volume tumoral e repercussão clínica.

Referências

1. Samaan NA. Hormone Production in Non-Endocrine Tumors. **CA Cancer J Clin.** 1977; 27:148-159.
2. Landon J, Ratcliffe JG, Rees LH, Scott AP. Tumour-associated Hormonal Products. **J clin Path.** 27, Suppl. (Roy. Coll. Path.). 7, 127-134.
3. Salgado LR, Fragoso MCBV, Knoepfelmacher M, Machado MC, Domenice S, Pereira MAA, Mendonça BB. Ectopic ACTH Syndrome: Our Experience with 25 Cases. **European Journal of Endocrinology.** 2006; 155: 725–733.
4. Butt MI, Olczak AS. Cushing Syndrome Secondary to Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone Secretion From Recurrent Olfactory Neuroblastoma. **The Endocrinologist.** 2007;17: 160–161.
5. Vilar L, Kater CE, Naves LA, Lyra R, Cavalcanti N, Moura E, et al. **Endocrinologia Clínica.** 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, 397-415.
6. Teves DA. Clinical Approach of Cushing Syndrome Resulting From ACTH-Producing Metastatic Neuroendocrine Tumor. **The Endocrinologist.** 2005; 15: 401-404.
7. Rollin GAFS, Czepielewski MA. Síndrome de Cushing: É Possível Simplificar e Padronizar Sua Abordagem Diagnóstica? **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2003; 47(4):368-380.
8. Newell-price J, Grossman AB. Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2007; 51(8):1199-1206.
9. Orth DN. Cushing's Syndrome. **N Engl J Med.** 1995; 332:1527-a.
10. Ilias I, Torpy DV, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's Syndrome Due to Ectopic Corticotropin Secretion: Twenty Years' Experience at the National Institutes of Health. **J Clin Endocrinol Metab.** 2005; 90(8):4955–4962.
11. Liu H, Crapo L. Update on the Diagnosis of Cushing Syndrome. **The Endocrinologist.** 2005;15: 165–179.
12. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-price J, Reznick RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The Ectopic Adrenocorticotropin Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, Management, and Long-Term Follow-Up. **J Clin Endocrinol Metab.** 2006; 91: 371–377.
13. Bisogno G, Carli M, Stevens M, Oberlin O, Treuner J, Sacrzello G, Colombatti R, De Zen L, Pinkerton CR. Intensive Chemotherapy for Children and Young Adults with Metastatic Primitive Neuroectodermal Tumors of the Soft Tissue. **Bone Marrow Transplantation.** 2002; 30: 297-302.
14. Fontaine C, Shots R, Braeckman J, Goossens A, Soete G, De Grève J. Long-term Survival in an Adult Metastatic Renal Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor (PPNET) with Multimodality Treatment Including High-dose Chemotherapy. **Annals of Oncology.** 1997; 8: 691-694.
15. Smorenburg CH, Van Groeningen CJ, Meijer OWM, et al. Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumours in Adults: Single-centre Experience in the Netherlands. **The Netherlands Journal of Medicine.** 2007; 65:132-136.
16. O'Sullivan MJ, Perlman EJ, Furman J, Humphrey PA, et al. Visceral Primitive Peripheral Neuroectodermal Tumors: A Clinicopathologic and Molecular Study. **Human Pathology.** 2001; 32:1109-1115.
17. De Alava E, Pardo J: Ewing Tumor: Tumor Biology and Clinical Applications. **International Journal of Surgical Pathology.** 2001; 9:7-17.
18. Scurr M, Judson I. How to Treat the Ewing's Family of Sarcomas in Adult Patients. **Oncologist.** 2006; 11: 65-72.
19. Thyavhally YB, Tongaonkar HB, Gupta S, et al. Primitive Neuroectodermal Tumor of the Kidney: a Single Institute Series of 16 Patients. **Urology.** 2008; 71:292-296.
20. Kumar V, Khurana N, Rath AK, et al. Primitive Neuroectodermal Tumor of Prostate. **Indian Journal of Pathology and Microbiology.** 2008; 51:386-388.
21. Pirani JF, Woolums CS, Dishop MK, Herman JR. Primitive Neuroectodermal Tumor of The Adrenal Gland. **The Journal of Urology.** 2000; 163: 1855-1856.
22. Romero IL, Pereira LS, De Campos FAG, Filho JV, Bison SHDVF. Tumor Neuroectodérmico Primitivo Periférico Primário da Órbita: Relato de Caso. **Arq Bras Oftalmol.** 2008; 71(6): 871-3.
23. Ulutin C, Cetinayak O, Aksu G, Fayda M, Ataergin S, Beyzadeoglu M. Malignant peripheral primitive neuroectodermal (pPNET) of tongue. **Auris Nasus Larynx.** 2007; 34: 115–118.
24. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, et al. The Optimal Imaging of Adrenal Tumours: a Comparison of Different Methods. **Endocrine-Related Cancer.** 2007; 14: 587–599.
25. Sanati S, Lu WD, Schmidt E, Perry A, Dehner PL, Pfeifer DJ. Cytologic Diagnosis of Ewing Sarcoma/ Peripheral Neuroectodermal Tumor with Paired Molecular Genetic Analysis. **Cancer Cytopathology.** 2007; 111:192-9.

Conflito de interesses: nada a declarar

Recebido em: 09-03-09

Revisado em 11-03-09 e em 14-03-2009

Aceito em: 26-03-2009

Endereço para correspondência:

Camille Fiorese Cruzeta

Alameda Augusto Steffeld, 1908, Serviço de Endocrinologia e Diabetes, 6º andar.

CEP 80730-150

Curitiba - PR

ARTIGO ORIGINAL

CORRELAÇÃO ENTRE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, MARCADORES INFLAMATÓRIOS E ÍNDICE FUNCIONAL DE DREISER EM PACIENTES COM OSTEOARTRITE DE MÃOS. **ASSOCIATION BETWEEN CLINICAL MANIFESTATIONS, INFLAMMATORY TESTS AND DREISER'S FUNCTIONAL INDEX IN PATIENTS WITH HAND OSTEOARTHRITIS.**

THELMA L SKARE*
GINO PIGATTO FILHO*
MONIQUE DE SOUZA*

Descritores: Osteoartrite; Mão, Articulações dos dedos.
Key words: Osteoarthritis, Hand, Finger Joint

Resumo

Introdução: A osteoartrite (OA) é a doença articular mais comum e frequentemente afeta as articulações das mãos.

Metodologia: Foi realizado um estudo prospectivo, por meio de questionário fechado e exame físico, em 64 pacientes com OA de mão, para a presença ou não de rizartrose, nódulos de *Heberden* e *Bouchard*, medida do VHS e proteína C reativa (PCR), medida de dor e rigidez por escala visual analógica e de disfunção pelo índice funcional de *Dreiser* (IFD).

Resultado: Encontrou-se 58 (90,6%) pacientes com nódulos de *Heberden*, 57 (89,06%) com nódulos de *Bouchard* e 40 (62,5%) com rizartrose. Dor foi encontrada em 81,25% e rigidez em 70,6% pacientes. O IFD variou de 0 a 22. Não se encontrou associação entre disfunção da mão e dor ($p=0,5$) e presença de nódulos de *Heberden* ($p=0,06$). Uma associação negativa foi detectada com nódulos de *Bouchard* ($p=0,03$). Todavia a associação de disfunção com rizartrose foi positiva ($p<0,001$). Também não se encontrou associação entre o valor da VHS ($p=0,8$) e a proteína C reativa ($p=0,27$) com a disfunção.

Conclusão: Pode-se inferir que os nódulos de *Heberden* são mais comuns, seguidos dos de *Bouchard* e por último pela rizartrose. Os nódulos de *Heberden* e *Bouchard* não se correlacionam com perda funcional da mão, porém a rizartrose, sim. A atividade inflamatória medida por VHS e PCR não se correlaciona com grau de dor, rigidez ou disfunção relatada por esses pacientes, corroborando a idéia de uma origem mecânica para os sintomas. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1004-1007.**

Abstract

Objectives: Osteoarthritis is the most common articular disease and it frequently affects hand joints.

Methods: We conducted a prospective study through closed questionnaire and physical examination in 64 patients with hand osteoarthritis looking for the presence of rhizarthrosis, Heberden and Bouchard nodes, measurements of sedimentation rate and C reactive protein; measurement of pain, stiffness through visual analogical scale and hand dysfunction by Dreiser index (DI).

Results: We found 58 (90.6%) with Heberden nodes; 57 (89.06%) with Bouchard nodes and 40 (62.5%) with rhizarthrosis. Pain was found in 81.25% and stiffness in 79.6% of patients. The DI was between 0 and 22. We could not find any association between hand dysfunction and pain ($p=0.5$) or Heberden nodes presence ($p=0.06$). A negative association was

found with Bouchard nodes ($p=0.03$). Nevertheless a positive association was found with rhizarthrosis ($p<0,001$). We did not find any association of sedimentation rate and C reactive protein with pain ($p=0.8$) or stiffness degree ($p=0.27$) and dysfunction.

Conclusion: We conclude that Heberden nodes are the most common, followed by Bouchard nodes and rhizarthrosis. Heberden and Bouchard nodes aren't associated with dysfunction but rhizarthrosis is. Inflammatory activity measured by sedimentation rate and C reactive protein did not have any correlation with pain or stiffness complaints, strengthening the hypothesis of mechanic origin for the symptoms. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1004-1007.**

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é a enfermidade articular mais comum afetando até 85 % das pessoas com mais de 70 anos sendo causa importante de incapacidade e diminuição de qualidade de vida nesses indivíduos (1).

Na mão, a osteoartrite afeta principalmente as articulações interfalangeanas proximais (nódulos de *Bouchard*), as distais (nódulos de *Heberden*) e a 1ª carpo-metacarpeana (ou rizartrose) (2). Como a mão humana é um segmento do corpo altamente especializado e realiza muitas das tarefas diárias, a OA em suas articulações causa prejuízo na capacidade funcional de seu portador. A disfunção experimentada pode estar relacionada com dor, rigidez, desalinhamentos e/ou deformidades.

A prevalência de OA de mão na comunidade tem sido estimada em 30-52% através de estudos populacionais de larga escala (3). Estudos radiográficos mostram que pelo menos uma articulação está envolvida em 67% das mulheres e em 54,8% dos homens com 65 anos ou mais (4).

A OA é uma doença que tem origem multifatorial em cuja etiologia se mesclam componentes mecânicos, degenerativos, inflamatórios e genéticos (2). Algumas evidências têm sugerido que a inflamação sinovial desempenha um papel central na sua gênese. Alterações histológicas de inflamação em sinóvia, níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias de origem condrocitária suportam esta hipótese (5). Esse grau de inflamação pode se refletir em provas de atividade inflamatória como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) (6).

Este trabalho foi feito com o intuito de verificar qual o grupo articular mais prevalente no envolvimento osteoarttrítico da mão, procurar qual o grupo de articulações da mão que, quando afetado, influi na disfunção gerada pela OA. Busca,

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

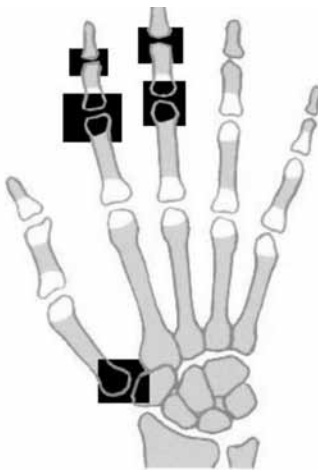
ainda, procurar saber se existe associação entre o grau de dor e disfunção verificados e se o grau do processo inflamatório medido pela proteína C reativa e VHS estão associados ao grau de disfunção verificada.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em

Pesquisa do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba e todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Realizou-se um estudo prospectivo, de 64 pacientes com OA de mão que preenchiam pelo menos 4 dos 5 critérios classificatórios do *American College of Rheumatology* (ACR) para OA de mãos (7). **Quadro 1**

Quadro 1 - Critérios do <i>American College of Rheumatology</i> para diagnóstico de osteoartrite de mãos	
1) () Dor ou rigidez nas mãos na maioria dos dias do mês anterior: 2) () Aumento de volume ósseo em pelo menos 2 das 10 das articulações selecionadas (**) 3) () Exame das metacarpofalângianas: edema em ≤ 2 articulações; 4) () Aumento de volume ósseo em mais do que duas articulações interfalangeanas distais; 5) () Deformidade em ≥ 1 das 10 articulações selecionadas (**).	
(**) as articulações selecionadas estão demonstradas na figura ao lado. Considerar bilateralmente.	
Osteoartrite de mãos está presente se houverem os critérios 1,2,3,4 ou 1,2,3 e 5.	

Essa amostra representa o número de pacientes com OA de mãos que freqüentou o ambulatório de reumatologia de abril a junho de 2008 e que concordou em participar do estudo. Nenhum dos indivíduos estudados tinha outra enfermidade inflamatória que pudesse alterar as provas de atividade inflamatória ou dano neurológico que prejudicasse a função da mão. Estes pacientes foram submetidos a exame físico por

dois examinadores independentes, procurando-se rizartrose, nódulos de *Heberden* e *Bouchard*. Dor e rigidez foram medidas através de escala visual analógica (EVA), sendo atribuído valor zero à ausência de dor ou rigidez e 10 à dor ou rigidez máximas. Aplicou-se, também, o questionário para medida do índice de *Dreiser*, que é um índice para análise de disfunção da mão (8). **Quadro 2.**

Quadro 2 - Índice Funcional de <i>Dreiser</i>				
Você é capaz de :	0	1	2	3
Virar uma chave em uma fechadura?				
Cortar carne com uma faca?				
Cortar um tecido com uma tesoura?				
Levantar uma garrafa cheia com a mão?				
Fechar os punhos completamente?				
Fazer um laço?				
Para mulheres: de costurar?				
Para homens: de parafusar?				
De abotoar uma vestimenta?				
De escrever por muito tempo sem interromper?				
Você aceita, sem resistência, que lhe apertem a mão?				
0- possível sem dificuldade; 1- com dificuldade moderada; 2-com dificuldade considerável, 3- impossível				

A seguir, os pacientes foram submetidos à dosagem do VHS pelo método de *Westergreen* (valores normais máximos considerados de 10mm na 1ª hora para homens e de 15 mm na 1ª hora para mulheres) e de proteína C reativa pelo método de espectrofotometria (valor normal de zero para ambos os sexos).

Os dados obtidos foram estudados por tabelas de

freqüência e contingência sendo utilizados os testes de *Fisher* e Qui-quadrado para análise de dados nominais e o teste de *Mann Whitney* para os numéricos. Estudos de correlação foram feitos utilizando-se o teste de *Spearman*. Os cálculos foram feitos com auxílio do software *GraphPad Prism*®, versão 4,0 adotando-se significância de 5%.

RESULTADOS

Dos 64 participantes, 62 (96,8%) eram do sexo feminino e 2 (3,1%) do sexo masculino. A idade mínima era de 43 anos, a máxima de 81 anos com média de $62,36 \pm 8,3$ anos. O tempo de duração da doença variou entre: 7 e 360 meses com média de $88,66 \pm 70,89$ meses.

Existiam nódulos de *Heberden* em 58 pacientes sendo acometidas de uma a oito articulações por paciente (média de $5,5 \pm 2,4$); os nódulos de *Bouchard* estavam presentes em 57 dos pacientes sendo acometidas de uma a oito articulações por paciente (média de $4,9 \pm 2,6$). Rizoartrose estava presente em 40 pacientes, com a média de $1,7 \pm 0,46$ articulações afetadas por paciente. A frequência de aparecimento de artrose nos diferentes grupos de articulações das mãos encontra-se ilustrado na **figura 1**.

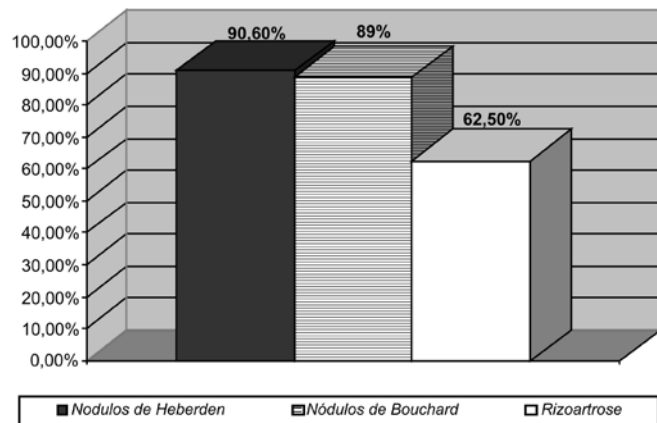


Figura 1- Frequência de aparecimento do envolvimento osteoartítico nos diferentes grupamentos articulares da mão em 64 pacientes.

Dor foi encontrada em 52 (81,25%) dos participantes com valores médios na EVA de $4,7 \pm 3,08$, enquanto a rigidez foi relatada por 51 (70,6%) deles, com valores médios de $4,5 \pm 3,1$. O índice funcional de *Dreiser* variou de 0 a 22 com valores médios de $8,8 \pm 6,8$. Os valores de VHS variaram de 1 a 72 mm na 1ª hora (média de $26,24 \pm 19,02$ mm na 1ª hora) e a proteína C reativa entre 0 a 99,3 mg/dl (média de $4,02 \pm 15,34$ mg/dl).

Não se encontrou associação entre disfunção da mão e dor (r de *Spearmann*=0,25; $p=0,5$). Também não se encontrou associação entre disfunção e presença de nódulos de *Heberden* (r de *Spearmann*=0,051; $p=0,06$) e uma associação negativa foi detectada com nódulos de *Bouchard* (r de *Spearmann*=0,25; $p=0,03$). Todavia a associação de disfunção com rizoartrose foi positiva (r de *Spearmann* =0,5449, $p<0,001$). **Figura 2**.

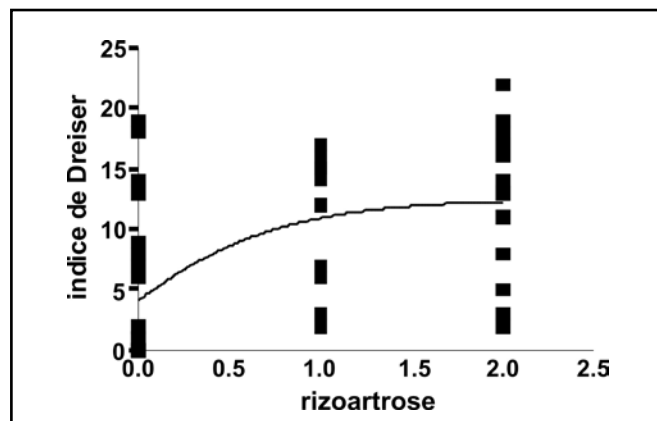


Figura 2 – Associação entre índice funcional de *Dreiser* e número de articulações envolvidas pela rizoartrose; r de *Spearmann* =0,54; $p<0,001$.

Não foi possível demonstrar associação entre o valor da VHS (r de *Spearmann*=-0,032, $p=0,8$) e a proteína C reativa (r de *Spearmann*=0,16; $p=0,27$) com a disfunção da mão medida pelo índice de *Dreiser*.

Também os valores de dor e rigidez não encontraram associação com as provas de atividade inflamatória, segundo pode ser observado na **tabela 1**.

Tabela 1 - Estudo de correlação entre dor e rigidez e provas de atividade inflamatórias em pacientes com osteoartrite de mão

Variáveis	Resultado
Dor X VHS	$p=0,51$ (r de <i>Spearmann</i> -0,094)
Dor X proteína c reativa	$p=0,91$ (r de <i>Spearmann</i> 0,016)
Rigidez X VHS	$p=-0,181$ (r de <i>Spearmann</i> 0,189)
Rigidez X proteína C reativa	$p=0,57$ (r de <i>Spearmann</i> =-0,086)

DISCUSSÃO

OA é a principal causa de distúrbio funcional articular em todo o mundo ocasionando prejuízos financeiros e gerando perda de qualidade de vida. Como a OA é uma entidade nitidamente associada com o envelhecimento e um aumento da longevidade da população é previsto para os próximos anos, o impacto dessa doença deverá aumentar (4).

Enquanto a OA de joelhos e de quadril têm sido amplamente estudadas, a contribuição da OA de mão para disfunção e incapacidade tem recebido menos atenção. Autores como *Baron e cols* e *Labi e cols* (9,10) acreditam que a OA de mão não está associada com perda de força de preensão da mão, embora outros autores questionem esse fato (11). Já *Jones e cols* demonstraram que OA em interfalangeana distal e na base do polegar contribuíam de maneira substancial para força e função da mão assim como para dor local (3). Em outro trabalho (12) demonstrou-se que o envolvimento da 1ª articulação metacarpofalangeana não causa significativamente maior disfunção ou dor, que o envolvimento das interfalangeanas distais.

Neste estudo procuramos analisar a influência de envolvimento dos diferentes grupamentos articulares na disfunção da mão. Interessantemente só a rizoartrose, que apesar de ser a forma menos prevalente, demonstrou estar associada com disfunção. Isso não aconteceu com o envolvimento das interfalangeanas distais, nem proximais. Tal fato denota a importância do papel da pinça digital nas atividades do dia a dia e demonstra que é para este local que todos os esforços de tratamento devem ser dirigidos quando a queixa do paciente é de perda de função.

Por outro lado, o processo inflamatório (medido pela VHS e proteína C reativa) não influenciou na dor, disfunção e rigidez apresentadas. Algumas explicações são possíveis para essa falta de associação. A primeira delas é a de que o processo inflamatório na OA, além de ser de pequena monta, encontra-se confinado ao compartimento articular não se refletindo em provas de inflamação sistêmicas. Outra explicação é a de que a dor, a qual tem características mecânicas, não se deve ao processo inflamatório e sim à sobrecarga articular. A associação da sintomatologia da OA com provas de atividade inflamatória foi estudada por *Chen e cols* (13) o qual encontrou associação entre aparecimento de OA de mão e aumento de proteína C reativa. Observe-se que o desenho do estudo citado era diferente do atual, motivando demonstrar aumento dessa prova de atividade inflamatória nos pacientes com OA de mão em relação aos sem OA. Em nosso estudo procurou-se demonstrar associação do nível da mesma com disfunção, dor e rigidez.

CONCLUSÃO

Concluindo, pode-se dizer que na amostra estudada:

- o compartimento mais afetado em OA de mãos é o de

interfalangeana distal;

- o único local afetado por OA de mão e associado com disfunção medida pelo índice de *Dreiser* foi o da 1ª articulação carpo-metacarpeana;

- provas de atividade inflamatória como VHS e proteína C reativa não se correlacionaram com o grau de dor, rigidez ou disfunção demonstrado pelos pacientes.

Referências

- Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvein TK. Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway. **J Rheumatol** 2008; 35: 677-84.
- Cooper C. Osteoarthritis and related disorders. In Klippel JH e Dieppe PA. (eds), **Rheumatology**, 1998, 2nd Ed., Ed Mosby, London, section 8, p.2.1: 2.8.
- Jones G, Cooley HM, Bellamy N. A cross sectional study of the association between Heberden's nodes, radiographic osteoarthritis of the hands, grip strength, disability and pain. **Osteoarthritis Cartilage** 2001; 9: 606-11.
- Wilder FV, Barret JP, Farina EJ. Joint specific prevalence of osteoarthritis of the hand. **Osteoarthritis Cartilage** 2006; 14:953-7.
- Sun BH, Wu CW, Kalunian KC. New developments in osteoarthritis. **Rheum Dis Clin N Am** 2007; 33: 135-48.
- Van Leeuwen MA, van Rujswijk MH. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. **Baillieres Clin Rheumatol** 1994; 8:531-52.
- Altaman R, Alarcon G, Appelrouth et al.- The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand.- **Arthritis Rheum.**, 1990, 35 (11):1601-1610
- Dreiser RL, Maheu E, Guillou GB, Caspard H, Groui JM. Validation of na algofunctional index for osteoarthritis of the hand. **Rev Rhum Engla** Ed 1995; 62 (S1) : 43S-53S.
- Baron M, D'Util E, Berkson L, Lander P, Becker R. Hand function in the elderly: relation to osteoarthritis. **J Rheumatol** 1987;14:815-9.
- Labi ML, Gresham GE, Rathey UK. Hand function in osteoarthritis. **Arch Med Rehabil** 1982;63:438-40.
- Hughes SL, Gibbs J, Dunlop D, Singer R. Predictors of hand function in older persons: a two year longitudinal analysis. **J Am Geriatr Soc** 1995;43:122-9.
- Spacek E, Poiaudeau S, Ayad E et al. Disability induced by hand osteoarthritis: arte patients with more symptoms at digits 2-5 interphalangeal joints different from those with more symptoms at base of the thumb? **Osteoarthritis Cartilage** 2004; 12:366-73.
- Chen HC Shah S, Stabier TV, Kraus VB. Biomarkers associated with clinical phenotypes of hand osteoarthritis ina large multigeneration famil: The CARRIAGE family study. **Osteoarthritis Cartilage** 2008; 16:1054-9.

Conflito de interesses: nada a declarar

Recebido em: 16-02-2009

Aceito em: 23-03-2009

Endereço para correspondência:

Thelma L Skare

Rua João Alencar Guimarães, 796

Curitiba PR

CEP: 80310420

ARTIGO ORIGINAL

AUSÊNCIA DE ASSOCIAÇÃO ENTRE ERROS ALIMENTARES, SOBREPESO E OBESIDADE EM ADOLESCENTES.

LACK OF ASSOCIATION BETWEEN DIETARY ERRORS, OVERWEIGHT AND OBESITY IN ADOLESCENTS.

ARISTIDES SCHIER DA CRUZ¹
GRAZIELLE BINDER DA SILVA²
MARIANA SACKS DEPICOLLI²

Descritores: Obesidade, Adolescente, Hábitos alimentares
Key words: Obesity, Adolescent, Food habits.

Resumo

Objetivos: Avaliar a associação entre erros alimentares qualitativo, sobrepeso e obesidade em adolescentes de escolas públicas de uma capital de estado no Brasil.

Métodos: Foram recrutados para este estudo transversal 200 adolescentes de escolas públicas de Curitiba, sendo 55% do sexo masculino e 45% do sexo feminino, com idades entre 11 e 16 anos. Foi aplicado o questionário alimentar qualitativo de frequência, o qual foi respondido pelos próprios adolescentes, com finalidade de detectar 10 tipos de erros alimentares. Foram aferidos peso e estatura para cálculo de Índice de Massa Corporal (IMC – Kg/m²).

Resultados: Foi encontrado baixo peso em 8% dos adolescentes, IMC normal em 70% e sobrepeso/obesidade em 22%. Os erros alimentares mais prevalentes foram baixa ingestão de hortaliças e frutas (57%), baixa ingestão de proteína animal (carne, ovos, leite e derivados) (54%) e grande ingestão de guloseimas (49,5%) e bebidas açucaradas (40,5%). Não houve associação significativa entre nenhum dos 10 tipos de erros alimentares e o padrão antropométrico dos adolescentes.

Conclusão: A prevalência de erros alimentares qualitativos em adolescentes de Curitiba foi bastante elevada. Não houve, entretanto, associação entre os tipos de erros alimentares qualitativos e o padrão antropométrico dos adolescentes avaliados. Não há argumentos para que os profissionais de saúde sejam preconceituosos com portadores de sobrepeso e obesidade em relação aos erros alimentares qualitativos da modernidade, já que estes erros imperam igualmente em todos os tipos antropométricos humanos. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1008-1012.**

Abstract

Objectives: Evaluate the association between dietary qualitative errors and overweight and obesity among adolescents of public schools in a state capital in Brazil.

Methods: Were recruited for this cross-sectional study 200 adolescents from public schools in Curitiba, being 55% male and 45% female, aged between 11 and 16 years. It was applied the qualitative dietary-frequency questionnaire, which was answered by the adolescents, with the purpose of detecting 10 different kinds of dietary errors and also the weight and height of participants were measured for calculation of the Body Mass Index (BMI - kg/m²).

Results: Low weight was found in 8% of the adolescents, normal BMI in 70% and overweight/obesity in 22%. The more prevalent dietary errors were low intake of vegetables and fruits (57%), low intake of animal protein (meat, eggs, milk and

derivatives) (54%) and high consumption of junk food (49,5%) and sweetened beverages (40,5%). There was no significant association between any of the 10 types of dietary errors and the adolescent's anthropometric patterns.

Conclusion: The prevalence of dietary qualitative errors in adolescents from Curitiba was quite increased. However, there was no association between the types of dietary qualitative errors and anthropometric patterns of the adolescents evaluated. There are no arguments for health professionals to be biased with overweight and obese patients regarding dietary qualitative errors of modernity, as these errors equally prevail in all human anthropometric types. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1008-1012.**

INTRODUÇÃO

A prevalência populacional de obesidade é crescente. Dobrou em crianças e triplicou em adolescentes nas últimas três décadas nos Estados Unidos (1,2). Naquele país, a obesidade grave teve sua prevalência quadruplicada em menos de duas décadas, tanto em crianças e adolescentes (3) quanto em adultos (4). Este fenômeno, que a princípio pareceu uma epidemia localizada, logo se revelou como uma nova pandemia, observada na Europa (5) e em países em desenvolvimento da América Latina, Caribe, Oriente Médio e Leste Europeu (6,7). Até mesmo em países que iniciaram o desenvolvimento econômico mais recentemente a obesidade vem aumentando em todas as faixas etárias (6).

A principal preocupação diante dessa situação é referente aos agravos de saúde que acompanham a obesidade, conhecidos como comorbidades associadas, tais como hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, resistência à insulina, diabetes, entre outros transtornos metabólicos, músculo-esqueléticos, emocionais e sociais (8). Assim, se justifica a busca incansável aos verdadeiros fatores de risco para o estabelecimento da tendência secular de aumento da obesidade. Somente essa descoberta permitirá a conquista de meios eficientes para se lidar com esse novo problema, pois as atuais alternativas preventivas e terapêuticas mostram-se pouco efetivas até o momento.

Com raras exceções, até hoje as pesquisas que avaliam a mudança no padrão antropométrico das populações são unânimes em apontar a superalimentação e erros alimentares entre as causas do aumento da prevalência de obesidade, ao lado da diminuição do gasto energético com atividade física. Ficou solidificada como uma das principais causas da pandemia da obesidade a hipótese da transição nutricional (9,10), terminologia adotada para se referir às mudanças qualitativas nos hábitos alimentares. A transição nutricional se refere à recente mudança do comportamento

¹Disciplina de Pediatria da Faculdade Evangélica do Paraná

²Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR)

E-mail: aristides.schier@terra.com.br

alimentar humano, que passou a ingerir uma dieta mais rica em gorduras, açúcares e alimentos refinados, com redução do consumo de alimentos naturais que contêm carboidratos complexos e fibras. A transição nutricional ocorreu devido à globalização da produção, distribuição e marketing dos alimentos, num momento de urbanização e mudanças nas preferências e hábitos populacionais.

O presente estudo teve por objetivo avaliar a associação entre erros alimentares qualitativos e sobrepeso e obesidade em adolescentes de escolas públicas de uma capital de estado no Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado estudo transversal com 200 adolescentes de ambos os sexos, estudantes matriculados de quinta a oitava séries em duas instituições públicas de ensino fundamental: Escola Estadual Barão do Rio Branco e CAIQUE, ambas situadas em Curitiba, capital do estado do Paraná, na região sul do Brasil. As duas instituições autorizaram a participação dos alunos na pesquisa. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade Evangélica do Paraná.

Para determinar os hábitos alimentares foi utilizado o método de avaliação alimentar qualitativa de frequência (11). O questionário pré-estruturado foi respondido pelos próprios participantes. Data de nascimento, idade, sexo e mais 16 itens referentes aos hábitos alimentares (frequência diária ou semanal de ingestão de cada grupo de alimento, sem levar em conta horários e quantidades consumidas) foram questionados. Através deste questionário foram avaliados dez tipos de erros alimentares, adotando-se como hábitos qualitativos ideais aqueles recomendados pela pirâmide alimentar de crianças (12), de modo aproximado.

Os critérios para definição dos dez erros alimentares foram os seguintes:

- 1) Pouca hortaliça e fruta (legumes, verduras e frutas): menos de duas vezes ao dia.
- 2) Pouca proteína animal (leite, derivados de leite, carne e ovos): menos de três vezes ao dia.
- 3) Pouco leite e derivados: menos de uma vez ao dia.
- 4) Pouca carne e ovos (carnes de todos os tipos, peixes, outros frutos do mar, fígado e ovos): menos de uma vez ao dia.
- 5) Pouco cereal, leguminosa e tubérculo (feijão, lentilha, ervilha, grão de bico, soja, arroz, milho, polenta, macarrão ou outras massas, batata, batata-salsa, batata-doce e mandioca, excluindo os pães): menos de uma vez ao dia.
- 6) Muita guloseima: a) doces (balas, chicletes, sorvetes, churros, chocolates, bolos e tortas); b) bolachas e biscoitos; c) salgadinhos de pacote; d) refrigerantes: três ou mais vezes ao dia.
- 7) Muito leite e derivados de leite: mais de três vezes ao dia.
- 8) Muito lanche engordurado (quibe, pastel, coxinha, hambúrguer, crepes, pizza e cachorro quente): uma ou mais vezes ao dia.
- 9) Muito pão: três ou mais pães ao dia.
- 10) Muito líquido açucarado (suco natural ou artificial, chá e refrigerante): três ou mais copos ao dia.

Na ocasião da entrevista foram mensuradas a altura e peso dos entrevistados. Para isto foi utilizada balança eletrônica *Fillizola* para adultos (capacidade até 180 kg, sensibilidade de 100g) e antropômetro vertical composto por trena metálica aderida à parede, partindo de uma plataforma acima do rodapé. Os adolescentes foram avaliados usando roupas leves, sem calçados ou vestimentas pesadas. A unidade utilizada para o peso foi o quilograma e para a altura, metros com duas casas decimais.

Como critério diagnóstico antropométrico foi utilizado o Índice de Massa Corporal (IMC = Kg/m², relação entre o peso em quilos e a estatura em metros ao quadrado). Os valores de IMC encontrados foram analisados de acordo com a referência do CDC (13), levando em conta o percentil para sexo e idade. Os participantes foram divididos em três grupos antropométricos: 1) Grupo baixo peso – IMC abaixo do percentil 10; 2) Grupo normal – IMC maior ou igual ao percentil 10 e menor que o percentil 85; 3) Grupo sobrepeso/obesidade – IMC maior ou igual ao percentil 85.

Para avaliar se os erros alimentares qualitativos estão associados ao grupo antropométrico foi utilizado, em análise bi-caudal, o teste de X² ou exato de Fisher. Trabalhou-se com análise em tabelas 2x2, nas quais o grupo sobrepeso/obesidade foi comparado com a soma dos grupos baixo peso e normal ou apenas com o grupo normal, e também com análise em tabelas 3X2, comparando todos os grupos ao mesmo tempo. Para a comparação da média de erros alimentares entre os grupos foi aplicado o teste t de *Student*. As diferenças entre os grupos foram consideradas significantes quando p<0,05.

RESULTADOS

Da amostra de 200 adolescentes, 90 eram do sexo feminino (45%). A idade dos participantes variou de 11 a 16,5 anos, com média de 13,5 anos e desvio padrão de 1,17. O peso variou de 28,1 a 98,1 quilogramas (Kg), com média de 51,3Kg e desvio padrão de 11,8. A altura variou de 1,33 a 1,84 metros (m), com média de 1,58m e desvio padrão de 0,09. Dos 200 participantes, 16 (8%) foram classificados no grupo baixo peso, 140 (70%) no grupo normal e 44 (22%) no grupo sobrepeso/obesidade.

A tabela 1 relaciona o número e porcentagem de indivíduos portadores dos 10 tipos de erros alimentares.

Tabela 1: Número e porcentagem de indivíduos portadores dos 10 tipos de erros alimentares.

Erro alimentar	n = 200 número (%)
Pouca hortaliça e fruta	114 (57)
Pouca proteína animal	108 (54)
Pouco leite e derivados	36 (18)
Pouca carne e ovos	52 (26)
Pouco cereal, leguminosa e tubérculo	7 (3,5)
Muita guloseima	99 (49,5)
Muito leite e derivados	27 (13,5)
Muito lanche engordurado	14 (7)
Muito pão	23 (11,5)
Muito líquido açucarado	81 (40,5)

Os quatro erros alimentares mais prevalentes foram: pouca hortaliça e fruta, pouca proteína animal, muita guloseima e muito líquido açucarado. Os dois erros menos prevalentes foram: pouco cereal, leguminosa e tubérculo e muito lanche engordurado.

A tabela 2 apresenta o número e porcentagem de indivíduos portadores de cada um dos 10 erros alimentares nos três grupos antropométricos. Não houve diferença significativa na comparação entre grupo normal e grupo sobrepeso/obesidade e também na comparação entre os três grupos, em relação à prevalência de cada um dos erros alimentares analisados. Foram comparadas também as porcentagens do grupo sobrepeso/obesidade com a soma dos outros dois grupos e também não foi encontrada nenhuma diferença significativa (valores de p não apresentados).

Tabela 2: Número e porcentagem de indivíduos portadores de cada um dos 10 erros alimentares nos três grupos de padrões antropométricos.

Erro alimentar	Baixo peso N=16	Normal N=140	Sobrep./Obes. N=44	P*	P**
Pouca hortaliça e fruta	9 56,3%	78 55,7%	27 61,4%	0,509	0,803
Pouca proteína animal	7 43,8%	79 56,4%	22 50%	0,455	0,524
Pouco leite e derivados	4 25%	26 18,6%	6 13,6%	0,451	0,568
Pouca carne e ovos	3 18,8%	39 27,9%	10 22,7%	0,502	0,627
Pouco cereal, leguminosa e tubérculo	0 0%	5 3,6%	2 4,6%	0,673	0,696
Muita guloseima	9 56,3%	73 52,1%	17 38,6%	0,118	0,251
Muito leite e derivados	4 25%	17 12,1%	6 13,6%	0,794	0,361
Muito lanche engordurado	0 0%	9 6,4%	5 11,4%	0,328	0,277
Muito pão	2 12,5%	19 13,6%	2 4,6%	0,1	0,259
Muito líquido açucarado	5 31,3%	59 42,1%	17 38,6%	0,68	0,674

P* - comparação entre grupo normal e grupo sobrepeso/obesidade (análise 2 X 2)

P** - comparação entre os três grupos (análise 3 X 2)

O número médio por participante de erros alimentares foi 2,7+1,7 no grupo baixo peso, 2,9+1,4 no grupo normal e 2,5+1,6 no grupo sobrepeso/obesidade, sem diferença significativa entre este último grupo e os demais ($p = 0,332$).

DISCUSSÃO

O método qualitativo de avaliação de erros alimentares adotado nesta pesquisa em que os próprios adolescentes responderam ao questionário resultou em uma média de quase três erros alimentares por participante. Caso as recomendações da pirâmide alimentar fossem rigorosamente adotadas a média de erros alimentares seria ainda maior, pois não seria tolerado o consumo de guloseimas mais de uma vez ao dia, o consumo de hortaliças e frutas menos de quatro vezes ao dia, e o consumo de leite e derivados menos de duas vezes ao dia. Portanto, mesmo com critérios não muito rigorosos, 50% ou mais dos participantes revelaram ingestão muito pobre em hortaliças e frutas ou muito rica em guloseimas. Constatou-se um elevado consumo de líquidos açucarados (refrigerantes, sucos e chás) e baixo consumo de proteína animal (carne, ovo e leite). Em avaliações de tendência secular foi demonstrado que o consumo de alimentos com alta densidade energética e de líquidos açucarados praticamente triplicou nos últimos 30 anos nos Estados Unidos (14,15), com conseqüente redução significativa na ingestão de hortaliças, frutas e produtos lácteos (16,17). A mesma transição alimentar deve ter ocorrido na maior parte dos países industrializados, inclusive no Brasil.

Na amostra de adolescentes avaliados neste estudo, 22% eram portadores de sobrepeso ou obesidade. Independente da prevalência encontrada de cada um dos dez erros alimentares pesquisados, sua distribuição nos três grupos antropométricos não diferiu de modo significativo. Esta constatação não surpreende, pois pesquisas similares, que procuraram comparar grupos normais e grupos de portadores de sobrepeso e obesidade em relação aos hábitos alimentares qualitativos,

tradicionalmente têm revelado notável pobreza de diferenças (18,19). Não constata diferenças significantes entre obesos e normais no que diz respeito à ingestão de frutas e hortaliças, leite, carnes e ovos. Algumas das poucas diferenças entre grupos de obesos e normais são surpreendentes e paradoxais em relação ao que seria esperado pelos autores. Um exemplo é a ingestão significativamente maior de doces entre os normais do que entre os obesos (19). Geralmente os autores, perplexos, atribuem este achado ao fato de que no questionário, respondido pelos próprios adolescentes, os obesos omitem a verdade. No entanto, parece provável que adolescentes obesos não faltem com a verdade e sim que, devido à sua condição, realmente têm que se preocupar com o tipo de alimento que ingerem, havendo maior chance de estarem ingerindo menos doces. Os indivíduos normais, despreocupados com a sua massa adiposa corporal, têm maior chance de ingerir alimentos inadequados em grande quantidade. Ou seja, parece haver aqui uma relação causa-efeito invertida: não ocorre o que era esperado, ou seja, comer muitos doces provoca obesidade, e sim o inverso – ter obesidade leva a comer menos doces. Neste trabalho o erro alimentar denominado muita guloseima, uma perversão alimentar que incluiu doces, biscoitos, salgadinhos e refrigerantes, foi 13% menos presente no grupo sobrepeso/obesidade.

Em quase todas as pesquisas é encontrado um consumo significativamente maior de refrigerantes e sucos entre os obesos do que entre os que estão na faixa normal de IMC (19, 20, 21). No presente estudo a prevalência de ingestão de líquidos açucarados foi semelhante nos três grupos, não havendo diferença significativa também em relação à ingestão de lanches engordurados. Em algumas pesquisas foi constatada ingestão de alimentos mais concentrados em gorduras nas crianças obesas do que naquelas com IMC adequado (22), mas esses resultados não se repetiram em outros estudos (19, 23, 24).

Em 1998, uma importante publicação da Organização Mundial da Saúde (OMS) expôs as conclusões de que o aumento global da prevalência de obesidade não resulta de superalimentação populacional e, portanto, dois outros fatores deveriam ser os principais determinantes: a) alimentação mais rica em gorduras e com densidade energética maior; b) estilo de vida sedentário (25). Ainda impera no meio científico a hipótese de que a transição nutricional, ou seja, o grande aumento dos erros alimentares nas últimas décadas é um dos principais fatores responsáveis pela pandemia da obesidade (17). Porém, após dez anos da publicação da OMS, são grandes os indícios de que este fator de risco é insuficiente para justificar um aumento tão grande na média do índice de massa corporal humano nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Um dos motivos é que os estudos são praticamente unânimes em demonstrar que as dietas que corrigem os erros alimentares, bem como a prática de exercícios físicos para aumentar o gasto energético, são incapazes de reduzir significativamente a média do IMC (26, 27, 28), apesar de serem fundamentais para reduzir as comorbidades associadas à obesidade. Outro motivo é que estudos populacionais de evolução histórica de consumo alimentar, realizados na Inglaterra, Estados Unidos e Brasil, têm sistematicamente demonstrado que nas últimas décadas a ingestão média diária de calorias vem caindo progressivamente em adultos, crianças e adolescentes, assim como vem caindo a porcentagem calórica proveniente de gorduras totais e gorduras saturadas (29, 30, 31). Ou seja, a massa corporal aumentou exponencialmente, enquanto o total calórico e de gorduras ingeridos diminuiu ou se manteve igual. Estudos comparativos de grupos de obesos e de normais também demonstram consumo calórico mais baixo entre os obesos (32). Com os sólidos argumentos dessas recentes publicações, fica difícil sustentar que os erros alimentares estabelecidos com a transição nutricional nas últimas décadas estejam entre os grandes responsáveis pelo rápido aumento da média do IMC humano na maioria dos países. Uma revisão de literatura recente aponta para a carência de noções exatas sobre a verdadeira causa do aumento da obesidade em crianças e relata que a maior parte da literatura científica a esse respeito é inconclusiva, contraditória ou de má qualidade, e tudo se deve à dificuldade em se compreender as razões do paradoxo do balanço energético (33).

Esta pesquisa limitou-se a avaliar em adolescentes apenas os hábitos alimentares qualitativos, sem mensurar a quantidade de atividade física, o que traria uma série diferente de observações e comentários. A amostra trabalhada foi limitada. Três diferenças obtidas exigiriam amostra de 500 participantes para que os resultados fossem significativos: foi o caso da ingestão excessiva de pães e de guloseimas (mais prevalentes no grupo de normais) e de lanches engordurados (mais prevalente no grupo com sobrepeso e obesidade). Se considerarmos que as poucas diferenças que aparecem como significativas nas pesquisas que avaliam mais de 1000 participantes têm diferença pequena entre os grupos (5 a 7%), torna-se preconceituoso afirmar que ingerir muito refrigerante é o fator responsável pela obesidade de um adolescente, quando se constata que este fenômeno ocorre em 40% dos obesos e em 35% dos indivíduos normais. Trata-se, na verdade, de um erro alimentar de alta prevalência em todos os grupos antropométricos. A limitação mais significativa desta pesquisa, e de outras semelhantes, foi referente ao método qualitativo adotado, que permite saber a frequência de consumo, mas não a quantidade ingerida em cada porção. Segundo alguns pesquisadores, o fato de o questionário ser respondido pelo próprio adolescente pode representar uma causa de viés, com maior possibilidade de indivíduos obesos omitirem a verdade (19,32).

Este trabalho, como tantos outros, não conseguiu esclarecer a verdadeira origem da pandemia da obesidade, mas permite alguns pensamentos a respeito de condições humanas individuais. É provável que o sobrepeso seja antes de tudo uma

questão de características individuais de atividade metabólica e biótipo corporal. A mesma quantidade de energia ingerida e o mesmo gasto energético com atividade física parecem desempenhar efeitos diferentes em indivíduos diferentes. Pelos resultados obtidos nesta pesquisa e em outras, inclusive nas que realizam análise quantitativa, pode-se deduzir que alguns indivíduos armazenam muita massa adiposa mesmo quando ingerem os mesmos tipos de alimentos e em quantidades semelhantes aos indivíduos que armazenam pouca massa adiposa. Fica claro que, em atendimento ambulatorial individualizado, o método qualitativo de avaliação nutricional, apesar de facilmente aplicável, mostra-se inapropriado, e se faz obrigatória a utilização de método quantitativo quando se busca avaliar indivíduos cujo IMC encontra-se muito distante da média.

CONCLUSÃO

A principal conclusão deste estudo é a de que, de um modo geral, não há argumentos para que os profissionais de saúde sejam preconceituosos com os portadores de sobrepeso e obesidade em relação aos erros alimentares da modernidade, já que estes erros imperam igualmente em todos os tipos antropométricos humanos. No entanto, os efeitos nocivos de cada um dos erros alimentares, não discutidos no presente trabalho, justificam que os profissionais de saúde sejam enfáticos em educar hábitos alimentares equilibrados e saudáveis, e este esforço deve ser dedicado a todos os indivíduos, independente de seu índice de massa corporal.

Referências

- Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and Trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. **JAMA** 2002; 288: 1728-32.
- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. **JAMA** 2004; 291: 2847-50.
- Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. **J Pediatr** 2006; 150: 12-7.
- Sturm R. Increases in critically severe obesity in the United States, 1986-2000. **Arch Intern Med** 2003; 163: 2146-8.
- Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? **BMJ** 1995; 311: 437-9.
- Wang Y, Monteiro CA, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. **Am J Clin Nutr** 2002; 75: 971-7.
- Martorell R, Khan LK, Hughes ML, Grummer-Strawn LM. Obesity in women from developing countries. **Eu J Clin Nutr** 2000; 54: 247-52.
- Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. **Pediatrics** 1998; 101: 518-25.
- Popkin BM. The nutrition transition and obesity in the developing world. **J Nutr** 2001; 22: 355-75.
- Mendez MA, Monteiro CA, Popkin BM. Overweight exceeds underweight among women in most developing countries. **Am J Clin Nutr** 2005; 81: 714-21.
- Pereira AML, Fisberg RM, Brasil, ALD, Abreu VJS, Pacheco MEMS, Vasconcelos MIL. Métodos para avaliação de consumo alimentar em crianças e adolescentes. **Rev Paul Pediatría** 1997; 15: 210-4.
- Achterberg C, McDonnell E, Bagby R. How to put the food guide pyramid into practice. **J Am Diet Assoc** 1994; 94: 1030-5.
- CDC National Center for Health Statistics. 2000 CDC Growth Charts: United States. Percentile Data Files with LMS Values. Available online at: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/growthcharts/bmiage.txt>. Accessed June 12, 2006.
- St-Onge MP, Keller KL, Heymsfield SB. Changes in childhood food consumption patterns: a cause for concern in light of increasing body weights. **Am J Clin Nutr** 2003; 78: 1068-73.
- Calvadini C, Siega-Riz AM, Popkin BM. US adolescent food intake trends from 1965 to 1996. **Arch Dis Child** 2000; 83: 18-24.
- Ebbeling CB, Sinclair KB, Pereira MA et al. Compensation for energy intake from fast food among overweight and lean adoles-

- cents. **JAMA** 2004; 291: 2823-33.
17. Bowman AS, Gortmaker SL, Ebbeling CB, Pereira MA, Ludwig DS. Effects of fast-food consumption on energy intake and diet quality among children in a national household survey. **Pediatrics** 2004; 113: 112-8.
 18. Bandini LG, Vu D, Cyr H et al. Comparison of high-calorie, low-nutrient-dense food consumption among obese and non-obese adolescents. **Obes Res** 1999; 7: 438-44.
 19. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, King MA, Pickett W. Overweight and obesity in Canadian adolescents and their associations with dietary habits and physical activity patterns. **J Adolesc Health** 2004; 35: 360-7.
 20. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation Between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. **Lancet** 2001; 357: 505-8.
 21. Mrdjenovic G, Levitsky DA. Nutritional and energetic consequences of sweetened drink consumption in 6- to 13-year-old children. **J Pediatr** 2003; 142: 604-10.
 22. Gazzaniga JM, Burns TL. Relationship between diet composition and body fatness, with adjustment for resting energy expenditure and physical activity, in preadolescent children. **Am J Clin Nutr** 1993; 58: 21-8.
 23. Atkin LM, Davies PSW. Diet composition and body composition in preschool children. **Am J Clin Nutr** 2000; 72: 15-21.
 24. Field AE, Austin SB, Taylor CB, Malspeis S, Rosner B, Rockett HR, Gilman MW, Colditz GA. Relation between dieting and weight change among preadolescents and adolescents. **Pediatrics** 2003; 112: 900-6.
 25. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity (WHO/NUT/NCD/98.1). Geneva: WHO, 1998.
 26. Mello ED, Luft VC, Meyer F. [Individual outpatient care versus group education programs. Which leads to greater change in dietary and physical activity habits for obese children?] **J Pediatr (Rio J)** 2004; 80: 468-74.
 27. Gately PJ, Cooke CB, Barth JH, Bewick BM, Radley D, Hill AJ. Children's residential weight-loss programs can work: a prospective cohort study of short-term outcomes for overweight and obese children. **Pediatrics** 2005; 116: 73-7.
 28. Quattrin T, Liu E, Shaw N, Shine B, Chiang E. Obese children who are referred to the pediatric endocrinologist: characteristics and outcome. **Pediatrics** 2005; 115: 348-51.
 29. Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? **BMJ** 1995; 311: 437-9.
 30. Troiano RP, Briefel RR, Carroll MD, Bialostosky K. Energy and fat intakes of children and adolescents in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Surveys. **Am J Clin Nutr** 2000; 72 (suppl): 1343S-53S.
 31. Monteiro CA, Mondini L, Costa RBL. [Changes in composition and appropriate nutrition of family diet in the metropolitan areas of Brazil (1988-1996)]. **Rev Saude Publica** 2000; 34: 251-8.
 32. Garaulet M, Martinez A, Victoria F, Pérez-Llamas F, Ortega RM, Zamora S. Difference in dietary intake and activity level between normal-weight and overweight or obese adolescents. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 2000; 30: 253-8.
 33. Reilly JJ, Ness AR, Sherriff A. Epidemiological and physiological approaches to understanding the etiology of pediatric obesity: finding the needle in the haystack. **Pediatr Res** 2007: 646-52.

Conflito de interesses:Nada a declarar

Recebido em: 09-03-2009

Revisado em: 16-03-2009

Aceito em: 26-03-2009

Endereço para correspondência:

Aristides Schier da Cruz

Rua Piauí, 1230, Bairro Parolin

CEP: 80220-240 – Curitiba, PR

ARTIGO ORIGINAL

FUNÇÃO DOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS EM ILHOTAS PANCREÁTICAS DE RATOS ADULTOS É PREJUDICADA PELA MÁ NUTRIÇÃO PROTÉICA PERINATAL.

MUSCARINICS RECEPTORS FUNCTION IN THE PANCREATIC ISLETS FROM ADULT RATS IS IMPAIRED BY PERINATAL PROTEIN MALNUTRITION.

JÚLIO CEZAR DE OLIVEIRA*
RENATO CHAVES SOUTO BRANCO*
LUIZ FELIPE BARELLA*
RAFAEL LUDEMANN CAMARGO*
FERNANDA NIÉCE DE SOUZA ALMEIDA*
RODRIGO MELLO GOMES*
SABRINA GRASSIOLLI*
CLARICE GRAVENA*
PAULO CEZAR DE FREITAS MATHIAS*

Descritores: Receptor muscarínico, Sistema nervoso autônomo, Restrição protéica, Secreção de insulina, perinatal.
Key words: Muscarinic receptor, Autonomous nervous system, Protein restriction, Insulin release, perinatal.

Resumo

A restrição protéica é apontada como uma das causas da síndrome metabólica, a qual está associada com muitas fisiopatologias. O sistema nervoso central (SNC) tem importante função na regulação da homeostase glicídica, através de eferências parassimpáticas nos terminais pancreáticos, agindo nos receptores muscarínicos (mAChR) M3. Para estudar o efeito da nutrição protéica materna sobre a função dos mAChR das células beta, ilhotas pancreáticas foram isoladas de ratos cujas mães foram alimentadas com dieta normoprotéica (23%), ratos NP; ou com dieta hipoprotéica (4% de proteína) durante os 2/3 iniciais da lactação, ratos RP. Ilhotas foram submetidas à ação colinérgica, do agonista não seletivo, carbamilcolina (Cch) ou do seletivo para os mAChR M3, oxotremorina-m (Oxo-m). Enquanto ratos RP adultos em comparação aos NP apresentaram normoglicemia, a insulinemia foi reduzida em 39,53% ($p < 0,001$). Quando estimuladas com 8,3mM de glicose, ilhotas dos ratos RP secretaram menos insulina, (1,981±0,196, NP versus 1,350±0,165 ng/ilhotas, RP, ($p < 0,001$). O efeito insulínico de 1,0mM de Cch também foi reduzido (47,63%) nas ilhotas dos ratos RP, ($p < 0,001$); entretanto 1,0µM de atropina (Atr) (bloqueador muscarínico não seletivo), causou a mesma inibição sob efeito insulínico de Cch em ambos os grupos. A Oxo-m (0,5µM) induziu um aumento de 2 vezes na secreção de insulina de ilhotas de animais RP, em relação as ilhotas dos ratos NP. A programação metabólica causada pela má nutrição protéica materna deteriorou a função das células beta. A baixa atividade vagal pode estar induzindo alterações na quantidade, sensibilidade e/ou composição dos mAChR pancreáticos, principalmente M2 e M3. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1013-1017.**

Abstract

Perinatal protein restriction has been indicated as cause of metabolic syndrome, which is associated with many physiopathologies. Central nervous system play important role on glycemic homeostasis control, including parasympathetic efferent activity on pancreas that act on muscarinic receptors M3. To study the effect of maternal protein nutrition on function of beta cell muscarinic receptors, pancreatic islets were isolated from adults rats, who were fed by mothers that received normoprotein diet (24% of protein), control rats (NP)

or with protein restricted diet (4% of protein) during initial 2/3 of lactation, RP rats. Islets were tested to action of cholinergic agonist, carbachol (Cch) and a selective agonist to muscarinic receptor M3, oxotremorine-m (Oxo-m). Whereas RP adult rats presented normoglycemia, plasma insulin levels were decrease by 39.53% compared to NP animals, ($p < 0.001$) Islets from RP rats secrete less insulin than those from NP rats when stimulated by glucose 8.3 mM (1.981±0.196, NP versus 1.350±0.165 ng/islet, RP, ($p < 0.001$). Cch, 1 mM, insulinotropic effect was also reduced, 47.63%, on islets from RP rats compared to islets of NP rats, ($p < 0.001$); however, unselective muscarinic blocker atropine, 1.0µM, caused same inhibition upon Cch insulinotropic effect in both islet type. Oxo-m, 0.5µM, induced increase by 2 fold insulin secretion of islets from RP animals, when compared to Oxo-m insulinotropic effect on NP rats. Metabolic imprinting caused by maternal protein malnourishment induced deterioration on beta cell function. Low vagal activity could be inducing alteration on amount, sensitivity and/or composition of pancreatic muscarinic receptors, mainly on M2 and M3. **Endocrinol diabetes clin exp 2009; 1013-1017.**

INTRODUÇÃO

De modo geral a restrição protéica é caracterizada, tanto em humanos como em roedores, por ser responsável por hipoinsulinemia basal (1,2,3). Também tem sido mostrado que a restrição protéica perinatal está associada com o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade na vida adulta, além do sério risco de doenças cardiovasculares (4,5,6,7,8). O período intra-uterino e lactacional são fundamentais para o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) (9, 10), e órgãos periféricos assim como o pâncreas endócrino (11). Ilhotas pancreáticas de ratos que sofreram restrição protéica perinatal, embora secretem menos insulina, não apresentam alterações na captação e oxidação da glicose (12), nem no número e tamanho das ilhotas pancreáticas (13). Nosso grupo recentemente mostrou que a desnutrição protéica na lactação reduz a atividade parassimpática de ratos adultos levando a desregulação da homeostase glicêmica (14).

A literatura tem mostrado que a acetilcolina (ACh) modula a secreção de insulina através da ativação dos receptores colinérgicos muscarínicos (mAChR) presentes nas células beta pancreáticas (15,16). Vem sendo caracterizado

*Departamento de Biologia Celular e Genética, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Maringá - (UEM).
E-mail: pmathias@uem.br

em neurônios e em várias células dos tecidos periféricos, incluindo o pâncreas, cinco subtipos de mAChR. Os receptores muscarínicos são estimulados por diferentes sinais do SNC, dentre eles neurotransmissores do sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP) que chegam aos terminais neurais pancreáticos (17). Eferências parassimpáticas nos terminais nervosos das células beta pancreáticas liberam a ACh que tem importante ação na regulação glicêmica, no geral, potencializando a secreção de insulina estimulada por elevadas concentrações plasmáticas de glicose, através da ação, principalmente nos mAChR do subtipo M3 (18), ou inibindo quando ligada aos mAChR do subtipo M2.

O presente estudo objetivou esclarecer o papel dos receptores muscarínicos em ilhotas pancreáticas diante da baixa capacidade secretora de insulina em ratos adultos metabolicamente programados por restrição protéica materna perinatal.

MATERIAL E MÉTODOS

Tratamento dietético

O tratamento com dieta hipoprotéica foi realizado durante as duas primeiras semanas da lactação, nesse período as mães lactantes receberam dieta ad libitum contendo 4% de proteína grupo (RP), e dieta normoprotéica (contendo 23% de proteína) na última semana; enquanto as mães lactantes do grupo controle (NP) foram alimentadas com a dieta normoprotéica durante os 21 dias da lactação. A dieta hipoprotéica foi produzida de acordo com Scantamburlo, et al, (19).

Avaliação dos efeitos da restrição protéica sobre os ratos adultos

Após o desmame o consumo alimentar e a massa corpórea (MC) dos animais foram registrados semanalmente. Aos 81 dias de idade os ratos foram anestesiados com a mistura cetamina-xilazina (3 + 0,6mg/100g de MC, intramuscular, respectivamente). Em seguida foi medido o comprimento naso-anal (CNA) para posterior avaliação do índice de Lee (IL) ($IL = MC(g)1/3 / CNA(cm) \times 103$) (20). As gorduras retroperitoneal foram retiradas, lavadas em solução salina (0,9% de NaCl) e

pesadas.

Isolamento e incubação das ilhotas pancreáticas

Depois de sacrificados, os ratos foram laparotomizados e seus pâncreas retirados para o isolamento das ilhotas pela técnica da colagenase (21). Grupos de 4 ilhotas foram pré-incubadas, em banho-maria a 37 °C por 60 minutos em 1mL de solução Krebs com 5,6mM de glicose (Glic). Em seguida o líquido da preincubação foi aspirado e incubado por 60 min com 1mL de solução Krebs (22) a 37 °C, contendo Glic a 8,3mM e o agonista colinérgico não específico, carbamilcolina (Cch) a 1,0mM na presença ou ausência do antagonista muscarínico não seletivo atropina (Atr) na concentração de 10µM (23). A secreção de insulina em resposta ao efeito insulínico dos receptores colinérgicos muscarínicos do subtipo M3 foi avaliada com o uso do agonista seletivo oxotremorina-m (24), com concentrações de 0,5 e 1,0µM, obtidas a partir de curva dose resposta.

Tratamento estatístico dos dados

Os resultados estão apresentados como média ± o erro padrão da média (EPM). Os dados foram submetidos ao teste t de Student ou a análise de variância (ANOVA) com pós-teste de Bonferroni, quando o valor de p foi estatisticamente diferente. As figuras foram construídas e as análises realizadas com o uso do GraphPad Prism® versão 5.0 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA - USA). Foram considerados como significativos apenas valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A dieta hipoprotéica afetou negativamente o crescimento dos ratos RP, reduzindo, ao final de 81 dias, seu CNA, MC e gordura retroperitoneal em 6,78%, 14,65% e 25,91% respectivamente comparados ao grupo NP ($p < 0,001$), como mostrado na **tabela 1**. Embora normoglicêmicos, os animais RP apresentaram insulinemia basal reduzida em 39,53% ($p < 0,001$), em comparação aos valores basais do grupo NP, dados também mostrados na **tabela 1**.

Tabela 1: . Efeitos da restrição protéica materna perinatal sobre o desenvolvimento corporal e metabolismo glicêmico em ratos adultos.

Parâmetros Avaliados	NP	RP
Massa corpórea (g)	368,37 ± 5,321	368,37 ± 5,321
Comprimento naso - anal (cm)	22,13 ± 0,093	22,13 ± 0,093
Índice de Lee	0,301 ± 0,001	0,301 ± 0,001
Gordura retroperitoneal (g/ 100g de MC)	1,077 ± 0,041	1,077 ± 0,041
Glicemia basal (mmol/ L)	4,991 ± 0,221	4,991 ± 0,221
Insulinemia basal (ng/ L)	0,172 ± 0,026	0,172 ± 0,026

Os dados representam a média ± EPM de um total de 24 animais para cada grupo experimental, provenientes de pelo menos 4 ninhadas diferentes. * $P < 0,001$, teste t de Student.

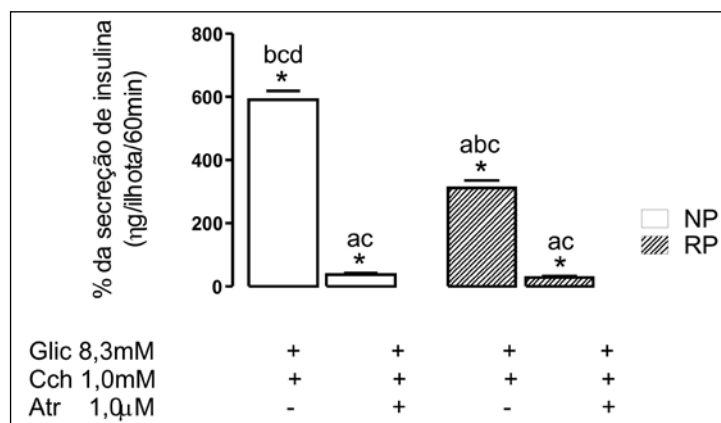
A secreção de insulina em ilhotas isoladas de ratos RP incubadas com 8,3mM de Gli foi 41,63% menor, comparada àquela dos ratos NP (1,981 ± 0,196, NP versus 1,350 ± 0,165, RP ($p < 0,01$).

Como mostra a figura 1, o efeito insulínico de 1,0mM de Cch sobre a secreção de insulina em ilhotas isoladas de ratos RP foi 47,63% menor ($p < 0,001$) do que o observado nas ilhotas dos ratos NP, porém quando incubadas simultaneamente com Cch e Atr (1,0µM) não houve diferença na quantidade de insulina secretada entre as ilhotas isoladas dos ratos NP e RP.

A incubação das ilhotas com o agonista seletivo para os receptores da subfamília M3 (Oxotremorina-m) potencializou a secreção de insulina estimulada por 8,3mM de Glic em ambos os grupos, embora a resposta secretora tenha sido significativamente maior no grupo RP, quando comparada à resposta obtida no grupo NP (**figura 2**).

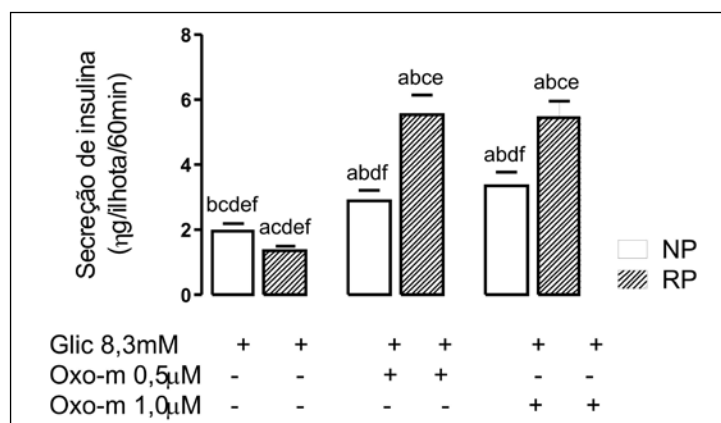
A secreção de insulina, dentro do mesmo grupo, não diferiu quando as ilhotas foram incubadas com 0,5µM ou 1,0µM de Oxo-m, porém a resposta insulínica da Oxo-m na concentração de 0,5µM foi 90,71% maior ($p < 0,01$) no grupo RP, comparada ao grupo NP (**figura 2**).

Figura 1 – Efeito colinérgico do Cch na ausência e presença de Atr sobre a secreção de insulina em ilhotas isoladas



As barras representam a média \pm EPM das percentagens da secreção de insulina de ilhotas isoladas de pelo menos 14 ratos de cada grupo experimental tratados com Glic 8,3mM e Cch 1,0mM na presença ou ausência de Atr 1,0µM, comparada aos valores da secreção estimulada apenas com glicose (Glic 8,3mM), representados pela linha do zero para ambos os grupos NP e RP, como o 100%. As letras sobre as barras indicam diferença estatística com ($p < 0,001$) entre os grupos (a = NP tratado com Cch; b = NP tratado com Cch e Atr; c = RP tratado com Cch e d = RP tratado com Cch e Atr); o * indica diferença estatística com $p < 0,001$ entre os grupos tratados com agonista e antagonista colinérgico e os seus respectivos controles não tratados, (ANOVA).

Figura 1 – Efeito colinérgico do Cch na ausência e presença de Atr sobre a secreção de insulina em ilhotas isoladas



As barras representam a média \pm EPM da secreção de insulina em resposta a (Glic 8,3mM), (Glic 8,3mM + Oxo-m 0,5µM) ou (Glic 8,3mM + Oxo-m 1,0µM) de ilhotas isoladas de 6 a 8 ratos para cada grupo experimental. As letras sobre as barras indicam diferença estatística com ($p < 0,01$) entre os grupos: (a e b indicam respectivamente NP e RP sem tratamento com Oxo-m; c = NP tratado com Oxo-m 0,5µM; d = RP tratado com Oxo-m 0,5µM; e = NP tratado com Oxo-m 1,0µM e f = RP tratado com Oxo-m 1,0µM), (ANOVA).

Usando uma concentração duas vezes maior (1,0µM) de Oxo-m as ilhotas dos ratos RP, embora com uma magnitude ligeiramente menor (63,98%), ainda mantiveram a superioridade em resposta secretora de insulina comparada a secreção das ilhotas dos ratos NP, ($p < 0,01$).

DISCUSSÃO

A restrição protéica perinatal causa profundas modificações estruturais e funcionais no sistema nervoso central (SNC) tais como aumento da densidade neural em áreas hipotalâmicas (9, 25). Alterações nas concentrações de hormônios, nutrientes e neurotransmissores na vida perinatal, podem programar no indivíduo, um padrão metabólico que o adapta a condições nutricionais adversas, como nos casos de modelos experimentais de restrição protéica materna perinatal, os quais reorganizam seu metabolismo para uma condição de carência protéica na vida adulta.

Este padrão metabólico é basicamente determinado por desvios do desenvolvimento do SNC durante a vida perinatal, até a fase pré-púbere (10). Nossos resultados mostram que ratos amamentados por mães nutridas com dieta hipoprotéica (4%) durante as duas semanas iniciais da lactação, desenvolvem alterações metabólicas que, mesmo após um longo período de recuperação dietética, persistem até a vida adulta. Esses dados corroboram com resultados prévios do nosso laboratório

em que esses ratos apresentam menor tamanho, massa corpórea reduzida e hipoinsulinemia de jejum (19, 26, 27).

A redução da massa corpórea associada a reduzidas reservas de massa gorda observada nesse modelo, como sugerido por outros autores (13, 23, 28), está relacionada com os baixos níveis circulantes de insulina, fato que pode estar levando os ratos RP a um déficit lipogênico.

A regulação metabólica é fundamentalmente governada pelo SNC. Um elo entre o SNC e a periferia do organismo é feito pelo sistema nervoso autonômico (SNA), através de vias aferentes e eferentes. As vias parassimpáticas, concentradas no nervo vago, regulam a secreção de insulina estimulada por glicose, através da liberação da acetilcolina nos terminais pancreáticos (29).

Recentemente nosso grupo mostrou reduzida atividade parassimpática em ratos adultos que foram desnutridos durante a lactação (26). Confirmando resultados da literatura a ação insulínica colinérgica é dependente de receptores muscarínicos, visto que o uso de bloqueador muscarínico inibiu a resposta secretória colinérgica (30). Observamos que o agonista colinérgico Cch teve uma menor resposta insulínica em ilhotas isoladas de ratos RP. Esse resultado nos pareceu paradoxal, já que em resposta a uma menor atividade vagal se esperaria uma ação mais acentuada do agonista colinérgico parassimpático em ilhotas isoladas, assim como foi mostrado in

vivo recentemente com o uso de acetilcolina durante um teste de tolerância a glicose (26). Ao mesmo tempo, em resultados ainda não publicados, nosso laboratório mostrou que quando submetidos ao teste de tolerância à glicose, com tratamento prévio usando metoctramina (antagonista específico para os mAChRs do subtipo M2), ratos RP respondem melhor, captando mais glicose, do que os NP. Com isso sugerimos que a menor secreção de insulina observada em nosso estudo pode ser devida a uma up regulation dos mAChR do subtipo M2.

Já está bem caracterizado que os mAChRs do subtipo M3 presentes em células beta pancreáticas são imprescindíveis para a regulação da secreção de insulina e homeostase glicídica (18, 31). A Oxo-m vem sendo usada como agonista colinérgico seletivo para os mAChRs do subtipo M3 (24). Como pode ser visto na figura 2, a secreção de insulina de ilhotas isoladas de ratos RP foi efetivamente maior quando incubadas em diferentes concentrações de Oxo-m. Este achado permite propor que os ratos RP possivelmente, apresentam *up regulation* dos mAChRs do subtipo M3 em suas células beta. No entanto para a confirmação desta hipótese é necessário a realização de estudos moleculares, a fim de mostrar um possível desequilíbrio do SNA em ratos que foram submetidos à restrição protéica materna durante a lactação (26).

CONCLUSÃO

A programação metabólica decorrente da restrição protéica materna perinatal, provocou nos ratos adultos, um mecanismo de ajuste metabólico, em que a secreção de insulina foi prejudicada por alteração na quantidade, sensibilidade e/ou composição dos receptores colinérgicos muscarínicos, principalmente M3 e M2, em suas ilhotas pancreáticas. Esse mecanismo pode ser decorrente da diminuída atividade vagal nos terminais pancreáticos.

Referências

1. Becker DJ, Pimstone BL, Hansen JD, Hendricks S. Insulin secretion in protein-calorie malnutrition. I. Quantitative abnormalities and response to treatment. **Diabetes**. 1971; 20(8): 542-51.
2. Barbosa FB, Gravena C, Mathias P, Moura AS. Blockade of the 32P phosphate flush of pancreatic beta cells from adult rats who received a low-protein diet during early lactation. **Braz J Med Biol Res**. 1993; 26(12): 1355-8.
3. Moura AS, Carpinelli AR, Barbosa FB, Gravena C, Mathias PC. Undernutrition during early lactation as an alternative model to study the onset of diabetes mellitus type II. **Res Commun Mol Pathol Pharmacol**. 1996; 92(1): 73-84.
4. Martins PA, Sawaya AL. Evidence for impaired insulin production and higher sensitivity in stunted children living in slums. **Br J Nutr**. 2006; 95(5): 996-1001.
5. Hoffman DJ, Martins PA, Roberts SB, Sawaya AL. Body fat distribution in stunted compared with normal-height children from the shantytowns of Sao Paulo, Brazil. **Nutrition**. 2007; 23(9): 640-6.
6. Fernald LC, Neufeld LM. Overweight with concurrent stunting in very young children from rural Mexico: prevalence and associated factors. **Eur J Clin Nutr**. 2007; 61(5): 623-32.
7. Sanchez-Castillo CP, Lara JJ, Villa AR, Aguirre J, Escobar M, Gutierrez H, Chavez A, James WP. Unusually high prevalence rates of obesity in four Mexican rural communities. **Eur J Clin Nutr**. 2001; 55(10): 833-40.
8. Martins VJ, Martins PA, Neves J, Sawaya AL. Children recovered from malnutrition exhibit normal insulin production and sensitivity. **Br J Nutr**. 2008; 99(2): 297-302.
9. Plagemann A, Harder T, Rake A, Melchior K, Rohde W, Dorner G. Hypothalamic nuclei are malformed in weanling offspring of low protein malnourished rat dams. **J Nutr**. 2000; 130(10): 2582-9.
10. Lesage J, Sebaai N, Leonhardt M, Dutriez-Casteloot I, Breton C, Deloof S, Vieau D. Perinatal maternal undernutrition programs the offspring hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. **Stress**. 2006; 9(4): 183-98.
11. Reusens B, Remacle C. Programming of the endocrine pancreas by the early nutritional environment. **Int J Biochem Cell Biol**. 2006; 38(5-6): 913-22.
12. Barbosa FB, Capito K, Kofod H, Thams P. Pancreatic islet insulin secretion and metabolism in adult rats malnourished during neonatal life. **Br J Nutr**. 2002; 87(2): 147-55.
13. Okitolonda W, Brichard SM, Henquin JC. Repercussions of chronic protein-calorie malnutrition on glucose homeostasis in the rat. **Diabetologia**. 1987; 30(12): 946-51.
14. Gravena C, Mathias PC, Ashcroft SJ. Acute effects of fatty acids on insulin secretion from rat and human islets of Langerhans. **J Endocrinol**. 2002; 173(1): 73-80.
15. Miller RE. Pancreatic neuroendocrinology: peripheral neural mechanisms in the regulation of the Islets of Langerhans. **Endocr Rev**. 1981; 2(4): 471-94.
16. Malaisse WJ. Stimulus-secretion coupling in the pancreatic B-cell: the cholinergic pathway for insulin release. **Diabetes Metab Rev**. 1986; 2(3-4): 243-59.
17. Ahren B. Autonomic regulation of islet hormone secretion—implications for health and disease. **Diabetologia**. 2000; 43(4): 393-410.
18. Gautam D, Han SJ, Hamdan FF, Jeon J, Li B, Li JH, Cui Y, Mears D, Lu H, Deng C, Heard T, Wess J. A critical role for beta cell M3 muscarinic acetylcholine receptors in regulating insulin release and blood glucose homeostasis in vivo. **Cell Metab**. 2006; 3(6): 449-61.
19. Scantamburlo VM, Tresoldi A, Simões FS, Santos JH, Gravena C, Balbo SL, Grassioli S, Miguel JC, Carneiro EM, Mathias PC. Desnutrição protéica perinatal provoca alterações na secreção de insulina. **Endocrinol diabetes clín exp**. 2002; 2(2): 26 - 9.
20. Bernardis LL, Patterson BD. Correlation between "Lee Index" and carcass fat content in weanling and adults female rats with hypothalamic lesions. **J Endocrinol**. 1968; 40(4): 527-8.
21. Lacy PE, Kostianovsky N. Method for the isolation of intact islets for Langerhans from the rat pancreas. **Diabetes**. 1967; 16:35-9.
22. Balbo SL, Bonfleur ML, Carneiro EM, Amaral ME, Filiputti E, Mathias PC. Parasympathetic activity changes insulin response to glucose and neurotransmitters. **Diabetes Metab**. 2002; 28(6 Pt 2): 3S13-7; discussion 3S108-12.
23. Mathias PC, Carpinelli AR, Billaudel B, Garcia-Morales P, Valverde I, Malaisse WJ. Cholinergic stimulation of ion fluxes in pancreatic islets. **Biochem Pharmacol**. 1985; 34(19): 3451-7.
24. Boschero AC, Szpak-Glasman M, Carneiro EM, Bordin S, Paul I, Rojas E, Atwater I. Oxotremorine-m potentiation of glucose-induced insulin release from rat islets involves M3 muscarinic receptors. **Am J Physiol**. 1995; 268(2 Pt 1): E336-42.
25. Davidowa H, Li Y, Plagemann A. Hypothalamic ventromedial and arcuate neurons of normal and postnatally overnourished rats differ in their responses to melanin-concentrating hormone. **Regul Pept**. 2002; 108(2-3): 103-11.
26. Gravena C, Andreazzi AE, Mecabo FT, Grassioli S, Scantamburlo VM, Mathias PC. Protein restriction during lactation alters the autonomic nervous system control on glucose-induced insulin secretion in adult rats. **Nutr Neurosci**. 2007; 10(1-2): 79-87.
27. Barbosa FB, Medina AR, Balbo SL, de Freitas Mathias PC. Low protein diets administered to lactating rats affect in a time-dependent manner the development of young. **Res Commun Mol Pathol Pharmacol**. 1999; 106(1-2): 63-76.
28. Fagundes AT, Moura EG, Passos MC, Oliveira E, Toste FP, Bonomo IT, Trevenzoli IH, Garcia RM, Lisboa PC. Maternal low-protein diet during lactation programs body composition and glucose homeostasis in the adult rat offspring. **Br J Nutr**. 2007; 98(5): 922-8.
29. Gilon P, Henquin JC. Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of pancreatic beta-cell function. **Endocr Rev**. 2001; 22(5): 565-604.
30. Mathias PC, Best L, Malaisse WJ. Stimulation by glucose and carbamylcholine of phospholipase C in pancreatic islets. **Cell Biochem Funct**. 1985; 3(3): 173-7.
31. Gautam D, Gavrillova O, Jeon J, Pack S, Jou W, Cui Y, Li JH, Wess J. Beneficial metabolic effects of M3 muscarinic acetylcholine receptor deficiency. **Cell Metab**. 2006; 4(5): 363-75.

Conflito de interesses: nada a declarar

Recebido em: 24-03-2009

Aceito em: 26-03-2009

Endereço para correspondência:

Paulo Cezar de Freitas Mathias

Departamento de Biologia Celular e Genética

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

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

CEP 87020-900

Maringá, PR - Brasil

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

As normas de publicação da revista *Endocrinologia & Diabetes – Clínica e Experimental* seguem o *International Committee of Medical Journal Editors*

01 Serão publicados artigos originais, notas prévias, relatórios, artigos de revisão e de atualização em, língua portuguesa ou inglesa, devendo a ortografia portuguesa seguir a oficial. Poderão ser republicados artigos em condições especiais.

02 Os trabalhos em língua portuguesa devem vir acompanhados, pelo menos, por um título, unitermos e um resumo em língua inglesa para fins de cadastramento internacional. Resumos em outras línguas poderão ser anexados também, a critério do autor.

03 Os trabalhos recebidos pelo Editor serão analisados com a Assessoria do Conselho Editorial. Pequenas alterações de "copy desk" poderão ser efetivadas com a finalidade de padronizar os artigos, sem importarem em mudanças substanciais em relação ao texto original.

04 Os trabalhos podem ser enviados em CD e 2 vias impressas ou via *on line* para m.gama@sul.com.br. O texto deve vir digitado em laudas contendo de 20 a 24 linhas e linhas com 70 a 75 espaços, com o objetivo de permitir à diagramação o cálculo do espaço necessário para cada artigo.

O **processador de texto utilizado deve ser qualquer programa compatível com Windows (Word, Write etc.)**. Deve ser assinalado no disquete qual o programa empregado e o nome do arquivo correspondente ao trabalho.

05 O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

- a) título (com tradução para o inglês);
- b) nome completo dos autores;
- c) citação do local (endereço completo) onde fora realizado o trabalho;
- d) títulos completos dos autores;
- e) unitermos (ou "palavras-chave") em português e inglês;
- f) resumo do trabalho em português, sem exceder um limite de 250 palavras;
- g) introdução;
- h) material ou casuística e método ou descrição do caso;
- i) resultados;
- j) discussão e/ou comentários (quando couber);
- l) conclusões (quando couber);
- m) summary (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo, não excedendo 250 palavras;
- n) referências bibliográficas (como citados a seguir no item 08) em ordem alfabética;
- o) as ilustrações anexas devem seguir regulamentação apropriada, descrita no item 07.

06 Caberá ao Editor julgar textos demasiadamente longos, suprimindo - na medida do possível e sem cortar trechos essenciais à compreensão - termos, frases e parágrafos dispensáveis ao correto entendimento do assunto. O mesmo se aplica às tabelas excessivamente extensas, que possam ser consideradas parcial ou totalmente dispensáveis.

07 Ilustrações: constam de figuras e gráficos, referidos em números arábicos (exemplo: Fig. 3, Gráfico 7), sob a forma de desenhos a nanquim, fotografias ou traçados (ECG etc.). Quando possível deverão ser enviadas em forma original. Somente serão aceitas as ilustrações que permitirem boa reprodução. Não devem ser coladas no meio do texto do artigo e sim em folhas anexas com as respectivas legendas datilografadas na parte inferior da mesma (uma folha para cada ilustração). Deve tomar-se o cuidado de numerar cada ilustração no verso da mesma e indicar o correto lugar onde deve ser inserta. Tabelas e quadros serão referidos em números arábicos, constando sempre o respectivo título, de maneira precisa. As tabelas e quadros dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. As unidades utilizadas para exprimir os resultados (m, g, g/100, ml etc.) figurarão no alto de cada coluna. Caberá ao Editor julgar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.), suprimindo as redundantes.

08 As referências bibliográficas devem seguir a ordem alfabética ou a ordem de aparecimento no texto. Constarão delas todos os autores citados no texto. Devem conter: nome do autor (inclusive de todos os colaboradores), título do trabalho, nome da revista abreviado de acordo com os critérios usados no Index Medicus (www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html). Artigos aceitos, mas ainda não publicados podem ser incluídos nas referências. Deve-se evitar o uso como referência de pôster ou temas livres de congressos a não ser que sejam de alta relevância. Artigos publicados on line podem ser citados nas referências devendo constar o nome do site assim como a data de acesso. Capítulo de Livro: Ruch, T.C. Somatic Sensation. In Ruch T.C et al **Neurophysiology**. Philadelphia Saunders 1963; 330-332
Artigo de Periódico: Gruessner R.W.G, Sutherland D.E.R, Najarian J.S, et al. Solitary pancreas transplantation for non uremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. **Transplantation** 1997; 64: 1572-77.

- 09** Os nomes de medicamentos citados no texto (nomes de fantasia, oficiais, patenteados, químicos e siglas de pesquisa) devem obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde, segundo normas resumidas por KOROLKOVAS, A. - Nomenclatura Editorial Normativa - Nomes de fármacos (Drug Nomenclature). Rev. Bras. Clin. Terap. 5: 1976 (fevereiro).
- 10** Os autores receberão dez exemplares da edição em que seu trabalho foi publicado (a título de separatas), que lhe serão enviados diretamente ao local em que o trabalho fora realizado. Separatas deverão ser encomendadas e previamente combinadas com a Direção Comercial.
- 11** Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor. Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho. O conteúdo dos artigos é de responsabilidade dos autores. A ligação entre o(s) autor(es) e laboratórios farmacêuticos, assim como outra fonte que seja geradora de recursos deve ser sempre citada pelo(s) autor(es). Os direitos autorais dos manuscritos passam a ser da revista em questão.
- 12** Será dada prioridade absoluta na publicação dos artigos e/ou notas que versarem sobre assuntos direta ou indiretamente relacionados à finalidade básica da **Revista Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental**.
- 13** Os estudos que envolverem animais de pesquisa, ou humanos, deverão obedecer às regras da Declaração de Helsinki de 1979 e revisada em 2000. O(s) autor(es) também tem direito à explicação, caso sua pesquisa não esteja de acordo com as regras da Declaração de Helsinki. Além disso, quando o estudo envolve humanos deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética de sua instituição.
- 14** Endereço para correspondência do autor principal deverá constar no final do artigo. Seu artigo é de sua inteira responsabilidade, devendo o mesmo responder por seu relato tanto dentro da ética médica quanto dentro de processos legais.
- 15** Definição estrutural dos principais tipos de artigos
- Artigos Originais**
São artigos produzidos através de pesquisas científicas, apresentando dados originais descobertas científicas com relação a aspectos experimentais ou observacionais de característica médica, bioquímica e social. Inclui análise descritiva e ou inferências de dados próprios. Em sua estrutura devem constar os seguintes itens: Introdução, Material e Métodos, Resultados obtidos e estudados por um método de estatística adequado Discussão e Conclusão.
- Artigos de Revisão**
São artigos que visam resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. As revisões deverão ser encomendadas pelos editores, a não ser em caso de relevância científica para a classe médica.
- Artigos de Atualização ou Divulgação**
Estes relatam informações atualizadas de interesse da revista ou uma nova técnica de investigação ou de laboratório. Este tópico é distinto em seu relato do artigo de revisão.
- Relato de Caso**
Apresentam dados descritivos sobre uma patologia com relevância acadêmica em relação à doença, tratamento, laboratório ou associação com outra patologia.



EM DIABETES TIPO 1 E 2,
 ATINJA A META DE A1C COM CONTROLE DE 24 HORAS^{1,2}

Lantus®. Este é o seu tempo. Todo o tempo.



Uma vez ao dia
 24-Horas

LANTUS®
 insulina glargina



Aventis Pharma Ltda
 Av. Marginal do Rio Pinheiro, 5200
 Edifício Atlanta
 CEP 05393-000 - São Paulo



Diabetes. Nós cuidamos.
www.diabetesnoscuidamos.com.br

Farmácia **DASSE77E** Especializada em diabetes

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

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

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

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

**DISK
REMÉDIO
41 3244 9911**

WWW.DIABETESERVICE.COM.BR

ACCU-CHEK PERFORMA

Fabricante: Roche

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

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

Garantia: Permanente



WWW.ACCU-CHEK.COM.BR