



ISSN 1517-6932

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 5 - NÚMERO 2

MARÇO, 2005

www.endocrino.com



A inércia da contemplação em 1924



Seria este o resultado em 2005 ?





A História da Obesidade desde a Dieta de Hipócrates

A história da medicina, assim como outra história qualquer, é recheada de estórias. Sempre há algo do passado a ser descoberto, sejam verdades ou mitos. E aí surge uma questão: quando a obesidade foi descrita e passou a ser considerada doença?

Existiram indivíduos obesos há mais de mil anos? Se existiram, que *status* isso representaria para a sociedade da época? Doença ou fartura?

Da antigüidade, não conhecemos desenhos ou esculturas de obesos. Onde estariam os obesos não retratados nos afrescos das pirâmides do Egito? Será que não houve um faraó “gordinho”?

Os primeiros retratos de indivíduos com sobrepeso foram os anjos e as ninfas de Rafael, aliás, considerados um pouco pesados para “flutuarem” nos quadros abstratos de uma época onde havia lugar para dois tipos de classe, os ricos (provavelmente os retratados nos quadros) e os pobres, que jamais poderiam ter conseguido o “recheio gorduroso” dos anjos.

Hipócrates definiu em seu livro uma patologia descrita como obesidade. Foi ele, o pai da Medicina, o inventor desta palavra, ou será que ela já existia? É interessante citar que, além de nomear a doença, ele também prescreveu o tratamento: “Todo obeso deve trabalhar arduamente antes de comer, suar excessivamente e não ingerir líquidos durante a refeição, com exceção do vinho (que deve ser ligeiramente aquecido). Devem, também, comer em pequena quantidade e de preferência, uma só vez ao dia, além de caminhar bastante, dormir em cama dura e não tomar banho”.

Há 2000 anos, Galeno também já tinha seu tratamento para emagrecer, baseado em exercícios físicos, como corridas rápidas, de forma que o obeso suasse “em bicas” e após o exercício deveria ser massageado com um tecido áspero. O paciente era levado ao banho e depois alimentado com pequenas quantidades de comida. Descansavam por alguns minutos e então, eram submetidos a um segundo banho, podendo em seguida serem alimentados abundantemente com refeições pouco calóricas. Se a receita funcionava, não sabemos. É certo, que pelo menos os obesos ficavam limpos!

Provavelmente, neste tempo, surgiu a epidemia de obesidade e os cientistas árabes já mostravam preocupação a respeito, fato este comprovado através dos escritos do mais famoso médico árabe do Século I: Abu-Ali Al-Husain Ibn Abdullah (980-1037) conhecido como Ibn Sina, ou Avicena em inglês. Avicena era filósofo e médico e foi autor de mais de 250 obras baseadas nos trabalhos de Hipócrates e Galeno. Segundo conta a história, morreu por excesso de trabalho e estudo, durante o Hamadan de 1037. Chamado de Avicenne pelos franceses, foi Hipócrates e ao mesmo tempo o Aristóteles para os árabes. Dois séculos depois, seu mais famoso livro: *Canon de la Médecine* ou os Canônes da Medicina ainda é respeitado por pesquisadores da Europa e Ásia, apresentando uma medicina semelhante à homeopatia e com descrições clínicas perfeitas. Suas obras começaram a ser conhecidas pelo Ocidente a partir da publicação, em 1593, em Roma. Foi a sua medicina a usada pela era medieval. O livro IV chamado de *Fi'l Amradh al Juz'iyah allati idha Waqa'at lam Takhtas bi Udhu, wa fi'l Zinah* (*On Individual Diseases Which Occur Not in a Particular Organ, and on Cosmetics*) descreve febre, fraturas e envenenamento. No final deste livro há um capítulo com apresentação de doenças do cabelo e uma análise da doença que já era chamada de obesidade, inclusive com informações clínicas, tratamento e prognóstico. Importante notar que já nesta época, a obesidade era considerada uma doença e não um sintoma de saúde, como se pensava. Ele também propôs um modelo de tratamento em que o paciente tinha que ser rápido para comer, afim de que a passagem pelo intestino não fosse demorada e a absorção pelo “mesentério” fosse diminuída. Acrescentava, ainda, banhos acompanhados de exercícios pesados.

Nos Séculos XI e XII, foram instituídas na Europa, através dos Institutos de Medicina, as primeiras regras de saúde e higiene e nelas não há alusão sobre obesidade. No Século XIV, Gaucer, famoso poeta da época, escreveu: “Contra a gula, o remédio é a abstinência”, frase retirada de um texto de Hipócrates. No Século XVIII, eram prescritos para os obesos: sangria e pouca comida; vinhos, licores ou outras bebidas açucaradas eram proibidas e a água deveria ser levemente acidulada, mas, pura.

Em 1825, Savarin atribuiu a falta de exercícios e o dormir demais como causas de obesidade e já descrevia a “cura” da obesidade, que consistia em comer com discrição, moderação ao dormir e caminhar ou cavalgar muito.





Apesar destes relatos, somente a partir de 1863 que a dieta foi reconhecida como tratamento para obesidade. Surgiu neste ano o primeiro livro popular de dieta, um pequeno panfleto de 21 folhas de William Banting intitulado: *A Letter on Corpulence Addressed to the Public*. Neste livro, ele descreve uma dieta que o fez perder muito peso e que foi elaborada pelo Dr. William Harvey. Na época, foi muito usado o termo *Bantigism*. A dieta era a seguinte; café da manhã 8 horas: 150g de peixe ou carne fervidos, um biscoito seco ou uma torrada de 30g, uma xícara grande de chá ou café sem açúcar. Almoço 13:00 horas: carne cozida na mesma quantidade do café da manhã, vegetais e verduras em pequena quantidade, as raízes eram proibidas, 1 torrada de 30g, 30g de fruta cozida sem açúcar, 1 cálice de conhaque, madeira ou licor. Chá 17 horas: Chá sem açúcar, 60 a 90g de frutas cozidas. Ao deitar: carne ou peixe, 1 cálice de conhaque ou 200ml de água. Líquidos deveriam ser os mais restritos possíveis.

A partir desta data, apareceu o conceito de obesidade como feia e desagradável, e junto com tal conceito, surgiram as dietas de baixas calorias, isentas em carboidratos ou até mesmo, muito ricas em proteínas.

No entanto, foi só a partir 1967, com os estudos de Stuart, utilizando mudança comportamental em 11 obesos, que se iniciou a luta da medicina pela modificação do estilo de vida com a finalidade de diminuir o peso e prevenir doenças associadas à obesidade.

Na capa desta edição, temos uma ilustração de *Person at window*, quadro belíssimo de Salvador Dali, que em 1924 retratou o devaneio ocioso de sua irmã Maria diante da baía de Caldaqués. Ficamos devendo mil desculpas ao talentoso pintor, pois ousamos deformar sua obra (engordando-a) para divagar em como ficaria o lindo e precioso quadro de sua bela e preguiçosa menina se ela vivesse no ano de 2005.

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama
Silviane Pellegrinello

Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba





**Endocrinologia & Diabetes
Clínica e Experimental**

Editor Chefe
Miraluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)

Editores

André F. Piccolomini (UTP)
Edna J.L. Barbosa (FEPAR)
Gleyne L. K. Biagini (HUEC)
João Carlos Repka (HAC)
Juliana Filus Coelho (HUEC)
Leão Zagury (PUCRJ - IEDE - RJ)
Luiz Claudio B. de Oliveira (FEPAR)
Maria Augusta Zella (FEPAR)
Paulo Mathias (UEM)
Salmo Raskin (PUC-PR- FEPAR)
Stenio L. Camacho (FEPAR)
Telma L. Skare (FEPAR)
Wilson Eik Filho (UEM)

Editores convidados

Ana Lúcia Fedalto (UTP)
Anelise R Budel (FEPAR)
Carlos Caron (FEPAR)
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)
Cesar Alfredo P. Kubiak (HNSG)
Claudio Albino (UEM)
Denis José Nascimento (UFPR)
Dilemardo 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 A B. Borba (HUEC)
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)
Marcos Pereira (FEPAR)
Maria de Lourdes Pessole Biondo-Simões (PUCPR, UFPR)
Milene Frey (UFPR)
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP CDE.
Diabetes Care Manager- (Los Angeles
Children Hospital)
Paulo Rossi (FEPAR)
Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)
Sérgio Vencio - HAJ- (GOIÂNIA)
Tatiana Zacharow (HUEC)

Colaboradores: Residentes de Endocrinologia e
Diabetes - Hospital Universitário
Evangélico de Curitiba
Silviane Pellegriello
Sheyla S. Q. Alonso
Caroline F. Luz Martins
Pérsio Ramon Stobbe
Gabriela Carolina de Mira

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

Impressão: Editora Paranaense Ltda.
Tel.: (41) 2102-1600 - Fax: (41)2102-1616
BR 277 - Rod. do Café - Km 9,3
Campo Largo - PR - CEP: 83.600-970
e-mail: edipar@edipar.com.br
Revisão final: GEED-HUEC
Diagramação: Miraluci R. Gama
Juliana Filus Coelho
Silviane Pellegriello
Sheyla Alonso
Sergio Augusto de Lima
Juarez Borato

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



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



Endocrinol. diabetes clín. exp. - VOL.V - NUM.II

Sumário

Editorial	349
Tópicos em Clínica Médica	
ARTIGO ORIGINAL	
A Artrite Reumatóide do Homem e da Mulher.....	352
Contribuição Original	
O Intrincado Jogo entre o Hipotálamo e o Intestino no Controle do Apetite e do Peso.....	354
Minirevisão	
Aspectos Psicológicos Envolvidos na Infertilidade.....	363
Relato de Caso	
Infundibuloma – Um Caso Raro em Paciente Comum.....	366
Artigo de Revisão	
Manifestações Músculo-Esqueléticas do Diabetes Mellitus.....	369
Educação em Diabetes	
ARTIGO ORIGINAL	
Análise da Relação entre Controle do Diabetes e Qualidade de Vida em um Grupo de Pacientes do Projeto DOCE	373
Capa	
Person at Window 1924 -SALVADOR DALI Fonte: www.art.com Idealizada pelo Dr. Marcelo Kuzmicz	





TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

ARTIGO ORIGINAL

A ARTRITE REUMATÓIDE DO HOMEM E DA MULHER

JOSIANE C. V. MARCHIORO*
ANA PAULA BECKHAÜSER*
TATIANA D. GONÇALVES*
BRENDA A. DE AGUIAR*
MARILIA BARRETO SILVA*
THELMA L. SKARE*

Descritores: Artrite reumatóide, Epidemiologia, Doenças Autoimunes
Key word: Rheumatoid Arthritis, Epidemiology, Autoimmune Disease

Resumo

A Artrite Reumatóide (AR) é uma patologia auto-imune cuja expressão fenotípica é altamente diversificada. Do ponto de vista fisiopatológico esta doença é influenciada por vários fatores, inclusive os hormonais.

Este estudo foi feito com o objetivo de verificar se existem diferenças de expressão desta doença entre os sexos.

Foram analisados 159 pacientes (128 mulheres e 31 homens) portadores de AR quanto a simetria de envolvimento articular, envolvimento de articulações das mãos, presença de nódulos, fator antinuclear e fator reumatóide, rigidez matinal, e achado de alterações radiológicas.

Os resultados mostraram que a população local é afetada pela AR na proporção de 4 mulheres para 1 homem e que não existem diferenças entre os sexos quanto aos elementos acima citados. **Endocrinol. diabetes clin exp 2005;2: 352 - 353.**

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease that has a highly variable phenotype. The RA pathophysiology is altered by a great number of factors, including sex hormones.

This research was done to verify possible sexual differences in the expression of RA.

We studied 159 RA patients (128 women; 31 men) for symmetry of joint involvement, hand arthritis, nodules, morning stiffness, rheumatoid factor, antinuclear antibodies and presence of radiological alterations.

The results showed that, in the local population, the female/male ratio is 4:1. No differences could be found between the sexes on the studied elements.

Endocrinol. diabetes clin exp 2005;2: 352 - 353.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença reumática cujos aspectos clínicos e laboratoriais divergem conforme a população estudada. Esta variabilidade tem sido atribuída à multiplicidade dos fatores associados à sua gênese que atuam em diferentes proporções. Sabe-se que fatores relacionados ao hospedeiro (como idade e sexo), elementos ambientais (infecções por vírus de Epstein Barr e ex-

posição ao fumo) e genéticos (como os genes ligados ao complexo de histocompatibilidade) contribuem para o seu aparecimento¹.

OBJETIVO

Partindo do princípio de que o hormônio sexual modula muitos dos aspectos fisiopatológicos da AR, procurou-se verificar se existem diferenças de expressão clínica entre a doença do homem e a da mulher, o que motivou o presente estudo.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 159 pacientes da Clínica de Artrite Reumatóide do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Todos os pacientes preenchem pelo menos 4 dos critérios do *American College of Rheumatology* para esta patologia.

A população estudada compunha-se de 128 mulheres e 31 homens com idade de diagnóstico entre 19 a 82 anos (média de $49,9 \pm 12,9$ anos) e com duração de doença entre 4 a 384 meses (média de $86,61 \pm 82,19$ meses).

Os prontuários destes pacientes foram revistos para os seguintes elementos: (1) presença de simetria do envolvimento articular; (2) queixa de rigidez matinal maior que 30 minutos; (3) envolvimento articular de mãos; (4) presença de nódulos reumatóides; (5) presença de osteopenia e/ou erosões em RX de mãos; (6) presença de fator antinuclear (FAN) estudado por teste de imunofluorescência indireta; (7) presença de fator reumatóide (FR) pelo látex.

Os dados obtidos foram estudados por tabelas de contingência; para verificação de possível associação entre as variáveis utilizou-se o cálculo do coeficiente de associação não paramétrico de Spearman. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

A proporção entre sexo feminino e masculino na população estudada foi de 4,12:1. A idade média de diagnóstico dos homens foi de $40,52 \pm 11,34$ anos e das mulheres de $42,89 \pm 13,21$ anos.

Os números de achados positivos nas diferentes variáveis estudadas estão resumidos na tabela 1.

*Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC)
E-mail: tskare@onda.com.br



TABELA 1 – PREVALÊNCIA DOS ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS EM POPULAÇÃO MASCULINA E FEMININA COM ARTRITE REUMATÓIDE

Variável estudada	Pacientes estudados	Achados positivos População total	Achados positivos		p
			Homens	Mulheres	
Envolvimento de mãos	159	n=152 (95,6%)	n=31 (100%)	n=121 (94,5%)	0,356 (ns)
Simetria	159	n=151 (94,97%)	n=31 (100%)	n=120 (93,7%)	0,155 (ns)
Rigidez matinal	159	n=88 (55,35%)	n=18 (58,06%)	n=70 (54,69%)	0,734 (ns)
Nódulos reumatóides	159	n=13 (8,18%)	n=03 (9,68%)	n=10 (7,81%)	0,735 (ns)
Presença de FR	150	n=104 (69,33%)	n=20 (74,07%)	n=84 (68,29%)	0,555 (ns)
Presença de FAN	113	n=24 (21,24%)	n= 5 (26,32%)	n=19 (20,21%)	0,553 (ns)
RX de mãos	158	n=74 (46,84%)	n=16 (51,61%)	n=58 (45,67%)	0,555 (ns)

N = número
ns = não significante
FAN = fator antinuclear
FR=fator reumatóide.

DISCUSSÃO

Apesar da prevalência de AR entre os sexos diferir na população mundial, esta é uma patologia predominantemente feminina, demonstrando ocorrer em nossa população na proporção de 4 mulheres para 1 homem.

Já a diferença de expressão clínica da artrite reumatóide de acordo com os sexos tem sido descrita de maneira controversa. Segundo Moxley e cols., pacientes masculinos têm uma doença mais severa e desenvolvem mais nódulos reumatóides, ao passo que as mulheres têm uma doença de início mais precoce². A maior prevalência masculina de nódulos foi confirmada por Weyand e cols³. Entretanto Deighton e cols sugeriram que a doença na mulher é mais grave, o que é observado por maiores escores no HAQ (Health Assessment Questionnaire) em população feminina⁴. Symons, ao estudar o prognóstico da AR, concluiu que o sexo feminino era um dos determinantes de mau prognóstico⁵.

De uma maneira geral, mulheres possuem respostas imunes humoral e celular maiores do que as do homem, o que as torna mais suscetíveis a doenças autoimunes¹. Elas têm uma maior concentração de imunoglobulinas e respondem de maneira mais vigorosa à imunização com diferentes microorganismos⁶. Uma maior resposta celular imune também é observada, o que torna o sexo feminino mais resistente a imunotolerância e o faz rejeitar alotransplantes de maneira mais eficiente⁶.

Por outro lado, mulheres respondem ao CRH (hormônio liberador de corticotrofina) exógeno com uma concentração mais alta de ACTH (corticotrofina) e consequente liberação mais duradoura de cortisol⁶. Já os andrógenos inibem o eixo hipotálamo-hipófise-supra renal⁶. Isto demonstra que existem complexas interações entre o sistema imune e o neuro-endócrino.

Interessantemente, tem sido descrito, também, que macrófagos de sinóvia normal e de portadores de artrite reumatóide possuem receptores tanto para andrógenos como para estrógenos. Estes são detectados por técnicas de imuno-histoquímica e mostram que a sinóvia é sensível a concentração destes hormônios. Taxas fisiológicas destes hormônios têm demonstrado mo-

dular a concentração de interleucina (IL)-1 β 2 por macrófagos sinoviais estudados em meio de cultura⁶. Acredita-se que esta modulação encontra eco nas influências exercidas por hormônios endógenos e exógenos na artrite reumatóide, tais como flutuações da clínica da AR segundo o ciclo menstrual e gravídico-puerperal, etc⁶.

A presente população foi estudada em termos de uma possível diversidade clínica, não se encontrando diferenças fenotípicas sexuais no que concerne à simetria de artrite, envolvimento de mãos, presença ou ausência de rigidez matinal, presença de nódulos, FAN e FR.

CONCLUSÃO

Os resultados mostraram que a população estudada é afetada pela AR na proporção de 4 mulheres para 1 homem e que não existem diferenças entre os sexos quanto aos elementos acima citados.

Seria interessante completar esta observação com estudos quantitativos no que se refere a graus de alterações radiológicas e de incapacidade.

Referências

- 1- KWOK K, VENGLISH C, LYNN AH, WHITLEY DM, YOUNG E, CHAKRAVARTI A. Age, Sex and the familial risk of rheumatoid arthritis. *Am J Epidemiol* 1996; 144(1):15-23.
- 2- MOXLEY G, COHEN HJ. Genetics studies clinical heterogeneity and disease outcome studies in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2002; 28(1):39-58.
- 3- WEYAND C, SCHMIDT D, WAGNER U, GORONZY JJ. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(5):817-822.
- 4- DEIGHTON CM, SURTEES D, WALKER DJ. Influence of the severity of Rheumatoid arthritis on sex differences in health assessment questionnaire scores. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:473-5.
- 5- SYMMONS DP. Epidemiology of Rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(5):707-22.
- 6- CUTOLO M. Do sex hormones modulate the synovial macrophages in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1997; 56:281-6.

Recebido em 14-02-2005-04-01

Revisado em 21-02-2005

Aceito em 24-02-2005



CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

O INTRINCADO JOGO ENTRE O HIPOTÁLAMO E O INTESTINO NO CONTROLE DO APETITE E DO PESO

JOSÉ ANTÔNIO MARGOTO*

Descritores: Obesidade, Balanço Energético, Peso Corporal, Peptídeos Hipotalâmicos, Peptídeos Intestinais, Agentes Anti-Obesidade.
Key words: Obesity, Energetic Balance, Body Weight, Hypothalamic Peptides, Gut Peptides, New Antiobesity Drugs.

Resumo

É indiscutível, que estamos diante de uma epidemia crescente e alarmante de obesidade, no entanto, o balanço energético é controlado de tal forma que, a longo prazo o peso corporal tende a estabilizar-se ficando cada vez mais difícil a redução de peso mesmo quando submetidos a dietas cada vez menos calóricas. Porque a obesidade é uma doença tão comum, se o tecido adiposo humano está equipado para manter a homeostase? Como podemos entender tudo isso? Qual é o intrincado mecanismo de secreção hormonal, comunicação entre periferia (tecido gorduroso) e sistema nervoso central? Porque permanecem neste complicado jogo os peptídeos gastrointestinais? Existe realmente uma estreita associação entre ingestão e gasto? Como poderemos tratar esta doença em franca evolução sem sabermos que é o chefe deste intrigante cartel? São muitas as perguntas e as dúvidas que surgem a cada descoberta. Não temos anseios e muito menos condições de responder a todas! Nesta revisão serão descritos os principais peptídeos intestinais e hipotalâmicos envolvidos no controle do peso corporal e apetite. Será mencionado, quando eles poderão se tornar, à luz de recentes estudos, alvos potenciais no futuro para novos agentes anti-obesidade. **Endocrinol. Diabetes clin exp 2005;2: 354 - 362.**

Abstract :

Although there is a growing and frightening obesity epidemic, in an individual person, the energy balance is tightly regulated in such a way that a long-term body weight tends to be maintained in stable condition. In this review it will be described the main gut and hypothalamic peptides involved in the control of body weight and appetite. It will be mentioned when they will may become, in the light of recent studies, potential target at the future for new antiobesity drugs. **Endocrinol. diabetes clin exp 2005;2: 354 - 362.**

INTRODUÇÃO

Estudos longitudinais e transversais têm sugerido que o peso corporal individual e as reservas energéticas são homeostaticamente regulados^{1,2,3,4,5}. O tecido adiposo estoca e libera considerável quantidade de energia funcionando como um impressionante reservatório de energia^{3,6}. A água corporal, a massa muscular e a massa adiposa são os três componentes do peso corporal. A variação destes componentes em longo prazo ocorre independentemente^{4,6}.

O volume líquido e massa muscular são mantidos com maior constância e garantidos por mecanismos regulatórios independentes. As variações do peso

significam, em última instância, modificações do depósito gorduroso, o que representam em média 15-25% do peso corporal^{1,4,6}.

O tecido adiposo fisiologicamente é capaz de se defender contra o aumento de estoque de gordura. O homem primitivo necessitava fazer uso deste estoque em tempos de escassez de alimentos. Para evitar a fome lançou mão de genes denominados *TRHIFTY* (genes poupadores). A resistência periférica à insulina foi há muito tempo atrás uma forma de proteção para o gasto energético muscular, o organismo humano foi capaz de criar resistência à insulina em nível muscular, enquanto no tecido adiposo a resposta lipogênica a insulina estava hiperativada. Poderia, geneticamente, o gatilho poupador ser ativado?

Em 1953, Kennedy baseando-se em estudos realizados em ratos com lesões no núcleo ventromedial do hipotálamo propôs a teoria do adipostato que consiste na regulação da ingestão alimentar pelo hipotálamo e no tecido gorduroso como órgão de depósito. O tecido adiposo enviaria sinais aferentes ao hipotálamo informando sobre a quantidade de massa gordurosa depositada; por outro lado, o hipotálamo através de sinais eferentes manteria estável este depósito gorduroso^{1,2,3}. Assim, pode ser estabelecido a noção clássica de um mecanismo adipostático ou lipostático ou ponderostático para o controle do peso corporal e do apetite^{1,2,3,7}.

Em 1973 Gibbs e Smith demonstraram em ratos, que durante a alimentação são secretados peptídeos pelo aparelho digestivo os quais produzem saciedade e que também são responsáveis pelo início e término da alimentação⁸.

Esta é uma revisão sobre os principais peptídeos produzidos no hipotálamo e intestino envolvidos no controle do apetite e do peso corporal e a descrição de alguns alvos de drogas futuras para o tratamento da obesidade. Não serão discutidos os demais mecanismos envolvidos no gasto energético, no metabolismo basal, na termogênese ou outros mecanismos bioquímicos como a glicólise, neoglicogênese, etc...

MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE CONTROLE DO APETITE E PESO

Atualmente, os mecanismos fisiológicos que controlam a ingestão alimentar, os depósitos gordurosos, e o balanço energético são conhecidos, podendo ser agrupados em três componentes^{1,7,8,9,10,11}.

1. Relação entre ingestão de alimentos e gasto calórico: a estreita inter-relação entre peptídeos hipotalâmicos e intestinais

Os neuropeptídeos hipotalâmicos e os peptídeos

*Centro Regional de Especialidades de Colatina-ES
E-mail:jmargoto@uol.com.br





gastrointestinais são responsáveis pelo controle da ingestão e gastos calóricos, tendo como intuito a manutenção das reservas energéticas e do peso corporal.

Peptídeos anorexígenos:

Leptina, insulina, CART (*cocaine and amphetamine-regulated transcript*), hormônio liberador da corticotrofina (CRH), urocortina, melanocortinas, peptídeo YY₃₋₃₆, colecistoquinina (CCK) e *glucagon-like peptide 1* (GLP-1).

Peptídeos orexígenos:

Neuropeptídeo Y (NPY), *Agouti-related peptide* (AGRP), ghrelina, carabinóides, orexinas A e B (Tabela1).

Centro controlador hipotalâmico:

Situado nos núcleos arqueado e paraventricular e nas áreas lateral e perifornical do hipotálamo, onde são produzidos e/ou armazenados os peptídeos relacionados com a fome e a saciedade.

Com o aumento do tecido adiposo a leptina e a insulina elevam-se na circulação, levando a estimulação das vias anorexígenas no núcleo arqueado do hipotálamo e inibição das vias orexígenas. Os neurônios contendo NPY/AGRP e POMC (pro-opiomelanocortina)/CART constituem o maior sistema neuronal mediador da ação da leptina e insulina no núcleo arqueado hipotalâmico^{12,13}. O núcleo paraventricular exerce um papel importante na regulação da ingestão alimentar. Este local caracteriza-se pelo recebimento de importantes sinais transmitidos através de neuropeptídeos do núcleo arqueado. Um dano na porção ventromedial hipotalâmica leva a obesidade mórbida, enquanto, alteração na porção lateral do hipotálamo leva a diminuição da ingestão de alimentos e grande perda de peso¹⁴.

2. Metabolismo energético

Compreendem o metabolismo basal, atividade física e termogênese alimento-induzida.

3. Mecanismos celulares

Lipogênese, lipólise, glicólise, gliconeogênese e glucogênese.

TAB 1 - PRINCIPAIS PEPTÍDEOS ESTIMULANTES E INIBIDORES DO APETITE

ANOREXÍGENOS	OREXÍGENOS
Leptina	Neuropeptídeo Y
Insulina	Agouti- related peptide
CART(Cocaine and amphetamine-regulated transcript)	Ghrelina
CRH/Urocortina	Carabinóides
POMC	Orexinas A e B
Alfa MSH	Norepinefrina
Peptídeo YY 3-36	
Colecistoquinina	
Glucagon- like peptide 1	

OS HORMÔNIOS PERIFÉRICOS E SUA COMUNICAÇÃO COM O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

LEPTINA

A leptina, originada da palavra grega leptos (magro), descoberta em 1994, é um peptídeo anabólico com 167 aminoácidos, membro da família das citocinas é secretada principalmente, mas não exclusivamente, pelo tecido adiposo periférico branco^{15,16,17}. É um produto do gene ob-ob (Lep no humano) localizado no cromossomo 7q32 e o seu receptor é codificado pelo gene db-db (Lep-R também no humano). A placenta, o estômago e o sistema nervoso central constituem outros locais onde a leptina pode ser sintetizada¹⁸. Os níveis circulantes de leptina possuem um ritmo circadiano com pico cerca de 50% a meia noite sendo que os níveis mais baixos são observados nas primeiras horas da manhã. Os agonistas do PPAR (peroxizome proliferator-activated receptor), os tiazolidinediones, diminuem os níveis plasmáticos da leptina¹⁹.

A produção da leptina está relacionada ao número e ao tamanho das células adiposas sendo proporcional à massa corpórea adiposa e não a distribuição da gordura. Seus níveis plasmáticos são geralmente mais elevados nas mulheres do que nos homens, podendo tal fato estar relacionado além da adiposidade a um papel permissivo do hormônio na reprodução^{15,16,17,20}.

A leptina circulante atravessa a barreira hematoencefálica alcançando receptores predominantemente no núcleo arqueado (NA) do hipotálamo desencadeando uma cascata metabólica que reduz a ingestão calórica e aumenta os gastos energéticos, sua ação predominante no NA do hipotálamo é o estímulo da expressão da POMC, CRH e do CART suprimindo a expressão do neuropeptídeo Y (NPY) e diminuindo a ingestão alimentar^{1,15,16}.

Age também aumentando o gasto calórico e o catabolismo por ação do sistema nervoso simpático nos adipócitos, aumentando o desacoplamento relacionado a fosforilação oxidativa mitocondrial (via uncoupling protein-UCP-1) com conseqüente termogênese¹⁵.

A leptina torna mais eficaz os efeitos da saciedade da colecistoquinina (CCK) e potencializa sua habilidade para ativar neurônios no núcleo do trato solitário (NTS)²¹. É provável que haja conexão no sistema nervoso central entre os circuitos sensíveis a leptina, que controlam a ingestão alimentar e os circuitos mediadores dos efeitos da CCK sobre a saciedade²¹.

Existem 2 isoformas de receptores de leptina, sendo a isoforma longa onde a leptina exerce sua ação efetiva. Esta circula de forma livre (biologicamente ativa), está presente no líquido cérebro espinhal e ligada a seus receptores solúveis que agem alterando o seu *clearance*, e determinando a quantidade de isoforma livre versus isoforma ligada¹⁹.

A transcrição do sinal da leptina em seu receptor é realizada por um mecanismo semelhante ao usado pelos receptores para o interferon e fatores de crescimento, ou seja, o sistema de proteínas chamado JAK-STAT (Janus protein kinases-signal transducers and activator of transcription)^{8,15,16}. O receptor da leptina tem um segmento transmembrana com sítios de ancoramento para as proteínas denominadas Janus kinases (JAK)^{8,15}. A ligação da leptina ao seu receptor induz a dimerização e





Margoto J. A

fosforilação em seus resíduos de tirosina (Tyr) catalisado pela proteína solúvel denominada Janus kinase (JAK)^{8,15}. O receptor fosforilado liga-se à família de ativadores e transdutores de fatores de transcrição (STATs)^{8,15}. As STATs ligadas ao receptor fosforilado da leptina são então fosforiladas nos resíduos Tyr por uma atividade separada da JAK. Após serem fosforiladas por JAK, as STATs se deslocam para o núcleo celular, ligando-se a regiões regulatórias do DNA estimulando a expressão de genes envolvidos no comportamento alimentar e gastos energéticos^{8,15}.(Figura 1)

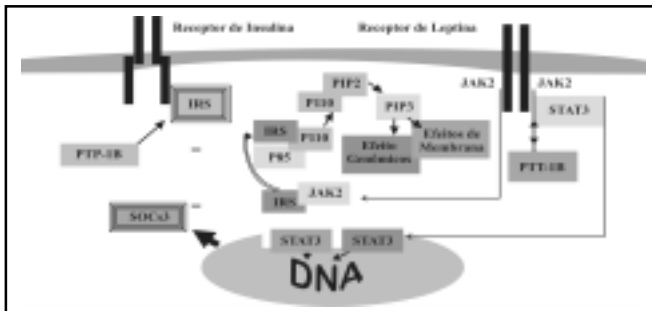


Figura 1 - Mecanismos de sinais de transdução envolvidos na resposta neuronal a insulina e leptina⁵⁶.

Papel do PTB-1b após a ativação do receptor de insulina induzindo a fosforilação das proteínas IRS que então ativam o PI3K, uma enzima que converte o fosfoinosítide PIP2 a PIP3 induzindo os efeitos agudos de membrana e genômicos da insulina. O receptor da leptina é do tipo receptor classe 1 de citocina que logo após a ligação da leptina ativa a proteína JANUS KINASE – JAK. Esta leva a fosforilação da tirosina quinase e transcrição do fator STAT3. Por outro lado a ativação do REC-Leptina pode ativar o mecanismo intracelular IRS-PI3K em razão da fosforilação das proteínas IRS pelo JAK2. A tirosina fosfatase PTP-1B está implicado nos recados finais gerados pela leptina e pela insulina através de seus efeitos nas proteínas JAK2 e IRS.

O processo de ação da leptina através do sistema JAK-STAT é modulado pela expressão de outra proteína denominada supressora da sinalização da citocina (SOCS₃) que inibe a ativação da forma longa do receptor de leptina que está presente em vários sítios hipotalâmicos e extra-hipotalâmicos do cérebro do camundongo^{8,16,22}. Os glicocorticóides podem aumentar a expressão da proteína SOCS₃ inibindo a ação da leptina e aumentando a ingestão alimentar²².

No entanto, independente do mecanismo de transcrição descrito acima, foi demonstrado em ratos um subgrupo de neurônios responsivos à glicose, que são hiperpolarizados dentro de minutos após a aplicação de leptina sugerindo um segundo mecanismo de ação através da despolarização dos canais de potássio sensíveis ao ATP⁹. Esta também é a provável via de estimulação da secreção de insulina pela leptina.

Em animais de experimentação já está bem estabelecido o papel da leptina. Assim, camundongos ob/ob apresentam uma mutação missense no gene ob que leva a uma deficiência na produção da leptina ocasionando um fenótipo de hiperfagia, inatividade física, obesidade, diabetes e infertilidade. A administração de leptina recombinante por via periférica corrige a hiperfagia e aumenta os gastos calóricos levando à correção da obesidade^{1,23}. A resistência à ação da leptina ocorre em nível de seu transporte ao passar pela barreira hematoencefálica ou então por sua ação diminuída ao nível do receptor sinalizador¹⁶. Camundongos db/db ou ratas fa/fa (Zucker) apresentam mutação no receptor da leptina tendo como consequência resistência à sua ação, o que também ocasiona um fenótipo similar aos camundongos

que apresentam deficiência na secreção de leptina^{1,19,23}.

Apenas raros casos foram descritos de obesidade mórbida em humanos decorrentes de anomalias no receptor da leptina ou por deficiência no gene que sintetiza a leptina^{20,24}. Os indivíduos descritos com estas mutações apresentam obesidade mórbida, déficit de somatotrofina e hipogonadismo hipogonadotrófico²⁴.

A administração de leptina recombinante a obesos, que não apresentam deficiência de leptina, não produz perda de peso eficaz^{20,25}. Portanto, o tratamento da obesidade com leptina não é promissor a não ser em indivíduos portadores das mutações

Estudos recentes focalizam a atenção às ações da leptina em outras áreas como no metabolismo dos lipídios, produção hepática da glicose e controle da secreção hipotalâmica do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), um possível fator permissivo ao início e término da puberdade informando ao cérebro que as reservas energéticas são suficientes para sustentar o início da puberdade e da função reprodutiva^{20,26,27}. O tratamento com forma recombinante da leptina melhora a sensibilidade a insulina através da diminuição do acúmulo de gordura intra-hepática e intra-miócito^{19,28}.

Na prática, ensaios clínicos mais interessantes estão sendo feitos com a substância fator neurotrófico ciliar humano recombinante (FNTC) que corresponde ao fármaco Axokine desenvolvido inicialmente como tratamento potencial da esclerose lateral amiotrófica, ineficaz com este objetivo, mas causando perda de até 14 % do peso corporal nos indivíduos estudados^{25,29}.

O FNTC à semelhança da leptina, superativa o sistema JAK /STAT₃ reduzindo a ingestão alimentar em roedores com receptor anormal de leptina e em aqueles com resistência à leptina^{25, 29,30}. O FNTCrh (Axokine) já completou a fase 3 de ensaios clínicos. Os resultados preliminares demonstraram perda de peso, com manutenção até um ano após a retirada da medicação. Parece que o FNTCrh (Axokine) tem a habilidade de restituir normalidade ao ponderostato hipotalâmico^{25,29}.

INSULINA

A insulina foi o primeiro hormônio proposto como responsável pelo controle da homeostase energética e da adiposidade.

Esta hipótese surgiu por vários motivos:

1. A infusão de insulina dentro do líquido cerebrospinal de babuínos e ratos normais leva a longo prazo a uma diminuição da ingestão calórica e a uma diminuição do peso corporal, dose dependente; já o mesmo experimento realizado em ratos geneticamente obesos não modificou a ingestão calórica e nem levou a perda de peso^{31,32,33,34}.
2. Os níveis de insulina circulantes são proporcionais à gordura corporal em humanos e na maior parte de outros mamíferos^{24,32,33}.
3. Receptores de insulina estão concentrados no NA do hipotálamo próximo a neurônios que sintetizam a POMC, NPY e AgRP os quais são importantes controladores da ingestão alimentar e peso corporal^{15,20,24,32}.

A insulina ao ser administrada através de infusão cerebroventricular tem efeitos no NA do hipotálamo que



se sobrepõem aos da leptina como:

1. Diminui a ingestão calórica e o ganho de peso corporal
2. Diminui a expressão do neuropeptídeo Y
3. O mecanismo de ação da insulina nos neurônios hipotalâmicos é semelhante ao da leptina, ou seja, é mediado pela fosfoinositol 3 quinase (PI-3 kinase)^{1,8,21} (Figura 2).

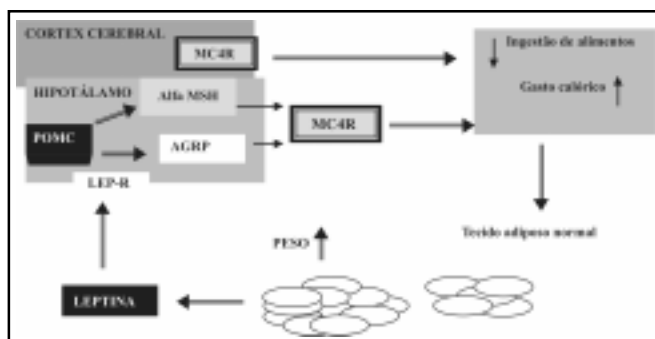


Figura 2 - Leptina e a POMC responsáveis pelo *feed back* negativo na manutenção do peso corporal. Estes efeitos são contra balanceados na mesma região hipotalâmica pelo peptídeo AGOUTI em resposta a ativação pela POMC do MC4R. Fig modificada da referência 64.

A deleção dos receptores hipotalâmicos de insulina, em experimentos com camundongos, levou a um fenótipo de obesidade e diminuição da função reprodutiva, mostrando a importância da insulina no controle da adiposidade e ao possível *cross talk* entre os eventos sinalizadores dos receptores de insulina e os da leptina^{33,34}. A enzima PI-3 Kinase está implicada nos sinais finais de transdução da leptina e da insulina. Outro exemplo de ação conjunta insulina e leptina é a ativação da SOCS₃ (supressor of cytokine signaling-3), que por sua vez quando hiperativada age inibindo a fosforilação em tirosina das IRS (receptor substrato de insulina) e inativa a JAK. Hiperexpressão da SOCS₃ no fígado estudos em ratos, leva a obesidade e esteatose hepática^{5,15,19,21,23,32,35,36}. Cresce a evidência de que a ativação da ação insulínica é feita no músculo, através da ativação da PI-3-IRS, a sinalização alterada partindo do sistema nervoso central para esta via de ação insulínica está associada a insulino-resistência, obesidade e diabetes tipo2^{19,37}. Interessante, portanto os 2 papéis bem distintos da insulina:

Periférico: responsável pela lipogênese, hormônio ação anabolizante.

Central: atua associada a leptina, sensibilizando seus receptores hipotalâmicos a diminuir a ingestão de alimentos, com ação central predominantemente catabolizante¹⁹.

OS NEURO PEPTÍDIOS HIPOTALÂMICOS

MECANISMO DA SACIEDADE

TRANSCRIÇÃO REGULADA PELA COCAÍNA E ANFETAMINA - CART (Cocaine Amphetamine Regulated Transcript)

O mRNA do CART foi localizado no hipotálamo de ratos nos núcleo arqueado (ARC), núcleo paraventricular (PVN), núcleo supra-ótico (SON), parte rostral do núcleo ventromedial do hipotálamo e núcleo paraventricular anterior⁹.

Os neurônios contendo CART parecem representar

uma dos mais potentes vias fisiológicas de sinalização anorética, age inibindo a produção do NPY⁹.

A transcrição regulada pela CART é co-expressa com a POMC, sendo estimulada pela leptina e insulina. Já foram descritas mutações e polimorfismos do CART^{12,13}.

HORMÔNIO LIBERADOR DA CORTICOTROFINA (CRH)

O CRH é o principal regulador da secreção do ACTH e sua função não está restrita ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, está envolvido na homeostase energética através de ações centrais diretas independentes do controle do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal³⁸.

Atualmente o sistema CRH nos mamíferos consta do peptídeo CRH, urocortina (peptídeo relacionado ao CRH), dois receptores acoplados à proteína G (rCRH-1 e o rCRH-2) e de uma proteína ligante do CRH e da urocortina (CRH-BP), cuja afinidade de ligação é semelhante à dos receptores³⁸.

O CRH exerce seus efeitos através da ativação de seus receptores, o rCRH-1 e o rCRH-2 sendo que rCRH-1 predomina no sistema nervoso central; enquanto o rCRH-2 na periferia, tem maior afinidade com urocortina do que com a CRH^{13,38,39}.

O CRH atua predominantemente no rCRH-1 inibindo a ingestão alimentar e estimulando o metabolismo, e pode interagir com circuitos reponsivos à leptina^{16,38}.

O CRH é um importante neurotransmissor, expressado no núcleo paraventricular (PVN) tendo efeitos anorexiantes, que podem ser demonstrados quando injetado modo intraventricular^{1,33}. Contudo, quando o CRH é liberado de neurônios do PVN ele estimula a liberação de corticosteróides³⁸.

Quase todas causas de hipercortisolismo patológico suprimem o CRH e em consequência estimulam o apetite. Por outro lado, a insuficiência adrenal primária estimula a produção do CRH e reduz o apetite.

O bloqueio do eixo CRH-ACTH-cortisol previne o desenvolvimento da obesidade experimental de qualquer causa²⁰. Alguns agonistas do CRH em estudo, talvez possam ser usados no tratamento da obesidade, no entanto, também poderiam interferir com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e consequentemente levar a modificações de comportamento relacionadas a estresse, ansiedade e depressão^{16,40}. Para contornar os efeitos colaterais esperados com o uso dos análogos do CRH, uma abordagem alternativa seria através da utilização de inibidores da proteína de ligação do CRH ou da urocortina (CRH-BP). Os inibidores do CRH-BP aumentam o *pool* do CRH livre, não modificam o nível circulante total de CRH e, por conseguinte inibiriam o apetite sem os efeitos colaterais dos análogos do CRH⁴⁰.

MELANOCORTINA

O hormônio estimulante dos melanócitos (α-MSH), ou melanocortina, é um dos peptídeos resultante da clivagem de uma molécula precursora a POMC. Exerce seus efeitos na homeostase energética e comportamento alimentar, ligando-se com grande afinidade aos receptores MC4R (melanocortin 4 receptor) localizados em neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo^{8,41}. Recentemente alguns autores descreveram mutações do MC4R em

crianças obesas euglicêmicas e hiperinsulinêmicas. Estudo em um portador de uma mutação homozigótica do MC4R sugere que este seja o mediador da maioria dos efeitos anoréticos da leptina, durante o início da vida pós-natal, não mediando, no entanto os efeitos da leptina no crescimento linear^{14,42,43}. Agonistas dos receptores MC3 e MC4 diminuem a ingestão calórica, enquanto antagonistas destes receptores tem efeito oposto^{8,41}. Assim, a administração intracerebroventricular, em ratos, do α -MSH inibe o apetite e reduz o peso corporal⁶. Mutações humanas no gene da POMC e no gene que codifica o receptor MC4 constituem as mais comuns formas humanas de obesidade monogênica descritas até o momento, ocorrendo em cerca de 4 % das obesidades mórbidas^{1,16,31}. No entanto, estudos feitos com administração intranasal de um fragmento de melanocortina (MSH/ACTH), foram decepcionantes, por evidenciar modesta redução do peso em humanos^{21,31,44}.

PROOPIOMELANOCORTINA (POMC)

A POMC é co-expressada no núcleo arqueado do hipotálamo com o CART, ambos são estimulados pela leptina e pelo peptídeo YY³⁻³⁶³¹. A POMC é precursora de vários hormônios e neuropeptídeos, no tecido alvo é clivado em ACTH, α , β e σ -MSH, β -lipotrofina e δ -endorfina^{14,37,43}. Alguns estudos têm ligado a obesidade a uma região do cromossomo 2 onde está situado o gene da POMC¹⁴. Além de ser responsável por ativação de receptores de melanocortina com diferentes funções (Figura 3), também é responsável por fenômenos biológicos no desencadeamento e percepção da dor^{45,46}. Inicialmente aventou-se a hipótese de que uma mutação no gene da POMC poderia causar insuficiência adrenal e obesidade, no entanto, como visto na figura 3, para que isto acontecesse seria necessário que esta mutação fosse grave a fim de acometer os vários peptídeos clivados da POMC com alterações em suas sinalizações nos diferentes receptores MC-R. Foi descrito em uma menina de 3 anos mutação em *frame shift*⁴⁷ do gene da POMC com clínica de obesidade importante desde o primeiro ano de vida, cabelos vermelhos e insuficiência adrenal^{46,47}.

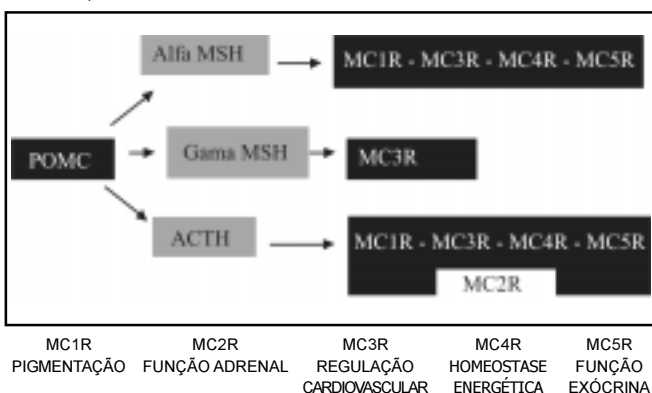


Figura 3 - Clivagem da POMC por endopeptidases em peptídeos responsáveis por ativação de receptores MC-R. Nota-se que apenas o ACTH é responsável pela ativação do MC2R responsável pelos eventos da função adrenal⁶⁴

MECANISMOS DA FOME

NEUROPEPTÍDIO Y

O neuropeptídeo Y (NPY) é um peptídeo contendo 36 aminoácidos, cuja ação orexígena é mediada por múltiplos receptores dos quais o subtipo Y5 seria o

principal responsável pelo recado biológico de fome dado pelo NPY^{15,33,44}. Faz parte da família dos polipeptídeos pancreáticos que incluem o polipeptídeo pancreático (PP) e o peptídeo YY (PYY). É provável que no homem o seu gene esteja localizado no cromossomo 7p 15.1⁴⁸. Neurônios produtores de NPY estão localizados na região ventromedial do núcleo arqueado e são ativados em resposta ao balanço energético negativo como restrição calórica ou fome^{32,44}. As vias que envolvem o NPY originam-se no núcleo arqueado hipotalâmico (ARC), projetando-se para a área fornical e para o núcleo parvoventricular (PVN)^{33,34}. A administração crônica do NPY via intracerebral ou hipotalâmica, em ratos estimula a ingestão alimentar e diminui os gastos calóricos induzindo ao sobrepeso e à obesidade. A leptina e a insulina inibem a expressão gênica do NPY no núcleo arqueado atuando provavelmente pela via PI-3 Kinase⁴. A fome e o diabetes aumentam os níveis de NPY no hipotálamo^{34,44}.

Antagonistas dos receptores Y1 ou Y5 encontram-se em estudos como drogas futuras para o tratamento da obesidade. No entanto, os dados pré-clínicos avaliados até o momento são controversos¹⁶.

Estudos observaram que camundongos sem o neuropeptídeo Y conseguiram regular o seu peso corporal, demonstraram que o NPY não é essencial no controle do peso corporal, embora possa modificar o comportamento alimentar, outros mecanismos tão importantes quanto NPY estão implicados no mecanismo da fome^{20,32,33,35,36}. Este fato também indica o elevado grau de redundância nos sistemas de manutenção de peso corporal e também limita a utilidade clínica dos potenciais inibidores do NPY^{18,22}.

É interessante relatar que o NPY inibe a secreção de LH desativando as funções reprodutivas quando a adiposidade corporal diminui, observada pela queda plasmática e hipotalâmica da leptina²².

O NPY pode estar envolvido em diversos outros processos além do desencadeamento da fome^{31,48}:

- 1-Regulação do consumo do álcool
- 2-Regulação dos mecanismos fisiológicos e patológicos da angiogênese
- 3-Promoção da proliferação de células precursoras neuronais no mamífero adulto
- 4-Mecanismo de convulsão
- 5-Ansiedade e stress.

Estas múltiplas ações podem limitar seu uso como droga alvo para tratamento da obesidade³¹.

AgRP (AGOUTI related protein)

No camundongo o gene Agouti codifica uma proteína denominada AGOUTI signal protein (APS) expressada exclusivamente na pele cujo efeito é modificar o pigmento preto produzido pelo melanócito (eumelanina) para pigmento amarelo (feomelanina)⁴⁹. A APS atua inibindo a ação do α -MSH em nível dos receptores MC1 (pele) e MC4 (homeostase energética)^{8,47}.

Mutações no gene AGOUTI nos camundongos levam ao aumento desta proteína na pele e no hipotálamo desencadeando antagonismo aos receptores MC1 e MC4. O fenótipo do camundongo AGOUTI (Ay/a) é a pelagem amarela, hiperfagia, termogênese diminuída, obesidade, crescimento linear aumentado, hiperinsulinemia, hiperglicemia constituindo o modelo autossômico dominante de obesidade genética^{20,33,41,49}.



No homem AgRP foi isolada no sistema nervoso central e mostra homologia com a AGOUTI signal protein (APS) dos camundongos.

O AgRP e o NPY são co-expressados em neurônios localizados no núcleo arqueado hipotalâmico sendo ambos regulados positivamente pelo jejum e pela deficiência de leptina, o que demonstra a sua importância na regulação do peso corporal^{8,31,41}.

Embora o NPY seja descrito como o mais potente orexígeno, seu efeito é de menor duração, enquanto que o efeito do AgRP é mais prolongado durando cerca de uma semana após a sua administração intracerebroventricular^{8,41}.

A leptina e a insulina inibem a secreção neuronal de NPY e AgRP enquanto a ghrelina tem efeito oposto³¹. Em humanos, evidenciou um gene agonista do AGOUTI denominado Mahogany que facilita a interação entre o AGOUTI e os MC-R¹⁴.

CARABINÓIDES

Há no hipotálamo receptores carabinóides; cujos ligantes endógenos são denominados endocarabinóides que estimulam o apetite^{22,36}. A leptina e os antagonistas do receptor carabinóide 1 (CB1R) diminuem o apetite inibindo este sistema^{16,22,36}. A canabis é um carabinóide que em alguns países está sendo usada para tratar síndromes conspuivas. Esta substância estimula o apetite, principalmente para doces, enquanto o Rimonabant (droga ainda em estudo indicada para tratar o vício do fumo) inibiria o CB-1R e poderia ser usada no tratamento da obesidade. Os estudos com o uso do Rimonabant (SR-141716- descoberto pela Sanofi-Synthelab) são até o momento alentadores no tratamento da obesidade, estão atualmente em fase III de ensaios clínicos e tem sido observado que diminui o apetite e peso corporal em humanos^{36,50}.

OREXINAS (ORX)

As orexinas (OXN) A e B, também conhecidas como hipocretinas I e II são dois peptídeos produzidos por grupos de neurônios localizados predominantemente no hipotálamo lateral e posterior que participam na regulação do comportamento alimentar, homeostase energética e ciclo do sono-vigília^{9,33,51}.

A orexina A é um peptídeo contendo 33 aminoácidos enquanto a orexina B contém 28 aminoácidos, havendo entre as duas 46 % de homologia⁹. Atuam através dos dois respectivos receptores OX₁R e OX₂R

Axônios procedentes do hipotálamo lateral e dorsal contendo orexinas inervam várias estruturas do prosencéfalo entre as quais podemos citar o núcleo arqueado, o núcleo paraventricular do tálamo, a área pré-ótica, o núcleo septal e o *locus coeruleus*⁹.

A administração de orexina A e B em ventrículo lateral de animais de experimentação estimulou o apetite, sendo que a orexina A foi mais efetiva que a orexina B^{9,51}. Em comparação com o NPY, as orexinas são menos efetivas em estimular a ingestão alimentar⁹. Alterações da atividade de neurônios contendo NPY e POMC, que são regulados em parte pela leptina, ocasionam respostas nos neurônios contendo Oxn A e B²⁷. As orexinas têm uma distribuição extensa no cérebro onde induzem a expressão de c-fos em várias regiões sugerindo que possam ter função de

neuromoduladores e ou neurotransmissores em uma variedade extensa de circuitos neurais⁵¹. O antagonismo à ação das orexinas poderia ser um alvo para a farmacoterapia futura da obesidade porem as pesquisas demonstraram que as orexinas têm um importante papel no sono, e que alterações na ação das orexinas resultam em narcolepsia^{16,20}.

OS PEPTÍDIOS GASTROINTESTINAIS RESPONSÁVEIS PELA SACIEDADE

POLIPEPTÍDEO YY

O Polipeptídeo YY₃₋₃₆ (PYY₃₋₃₆) é um peptídeo pertencente à família do NPY secretado no intestino proporcional ao conteúdo calórico de uma refeição^{42,52,54}.

Experimentos, em ratos, demonstraram que o PYY₃₋₃₆ necessita do receptor Y2 para a sua atuação. Ativa no núcleo arqueado no receptor Y2 diminuindo a atividade dos neurônios que expressam NPY e ativando os neurônios adjacentes contendo POMC^{42,52}.

Indivíduos obesos apresentam níveis pós-prandiais de PYY₃₋₃₆ inferiores aos dos indivíduos magros, sendo que alguns relatos mostram não existir, na obesidade, uma resistência à ação do PYY₃₋₃₆^{53,54}.

Em humanos observou-se que a infusão intravenosa pós-prandial de PYY₃₋₃₆ diminuiu o apetite em 33% em um período de 24 horas^{42,52}.

Após a cirurgia bariátrica ocorre uma diminuição do apetite que dura muitos anos, que pode ser explicado pela redução do pico de ghrelina antes da alimentação acompanhado pela elevação dos níveis circulantes de PYY₃₋₃₆^{53,54}. No futuro, a administração crônica do PYY₃₋₃₆ por via sub-cutânea, bomba de infusão ou outras vias pode ser esperado como alternativa para a diminuição do apetite e do peso corporal⁵⁴.

COLECISTOQUININA (CCK)

A presença de alimentos no estômago e intestino desencadeia sinais de saciedade oriundos do pâncreas, fígado ou trato gastrointestinal que atuam diminuindo ou cessando a ingestão alimentar^{21,55}.

Estes sinais de curta duração e natureza neurohormonal comunicam-se com áreas da porção caudal do tronco cerebral relacionada ao comportamento alimentar por dois mecanismos^{21,31}:

1. Atingem a porção caudal do tronco cerebral cruzando a barreira hemato-encefálica.
2. Ativam transmissões sensoriais (vagal, esplâncnica, ou nervos espinhais) do sistema gastrointestinal ao tronco cerebral caudal.

Entre os sinais de saciedade enviados ao sistema nervoso central, podemos citar: colecistoquinina (CCK), bombesina, somatostatina, amilina, enterostatina, polipeptídeo pancreático, oxintomodulina, glucagon e peptídeo 1 e 2 semelhante ao glucagon (GLP-1, GLP-2).

A CCK é um peptídeo secretado pelo duodeno na presença de alimentos, que atua por um breve período reduzindo a ingestão alimentar⁵⁶. Existem dois tipos de receptores da CCK: Tipo A: Predomina no sistema gastrointestinal e Tipo B: Predomina no cérebro, principalmente no trato solitário⁵⁶.

A CCK ativa os receptores CCK_A presentes no nervo vago e esfíncter pilórico reduzindo a ingestão alimentar³¹.





Margoto J. A

Outras funções da CCK incluem a estimulação da secreção enzimática pancreática e a contração da vesícula biliar, ambos são mediados por receptores CCK_A e CCK_B³¹.

A administração periférica da CCK reduz o tamanho de cada refeição, mas ocorre compensação com o aumento do número de refeições não alterando o peso^{21,31}.

A ação da CCK pode estar relacionada com as ações da leptina e insulina na regulação do equilíbrio energético por um longo período. Assim, a administração central de leptina em ratos, potencializa a inibição da alimentação produzida pela CCK^{21,31}. Administrando-se a combinação CCK/leptina obtém-se uma maior perda de peso em 24 horas do que somente com a administração da leptina³¹. Por outro lado, o aumento do tamanho da refeição é a resposta alimentar ao déficit calórico ocasionado pelo tratamento com CCK⁵⁷. Portanto, tratamento da obesidade com CCK, não levou a resultados efetivos.

PEPTÍDEO SEMELHANTE AO GLUCAGON (glucagon peptide related 1 - GLP-1)

O peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) é um peptídeo contendo 30/31 aminoácidos sintetizado a partir do gene pré-pró-glucagon codificado no cromossomo 2^{31,58}. É secretado predominantemente pelas células L intestinais, pâncreas e sistema nervoso central^{16,31}.

É co-secretado com o PYY em resposta à ingestão oral de nutrientes³¹. Tem uma meia vida plasmática, muito curta cerca de 1 minuto. Sob ação da enzima DPP-IV (dipeptidyl peptidase-IV) é clivado em seu metabólico inativo^{31,58}.

O GLP-1 apresenta múltiplas ações:

1. Estimula a secreção de insulina após refeição, funcionando como incretina
2. Suprime a secreção pós-prandial do glucagon
3. Reduz a velocidade do esvaziamento gástrico, o que pode contribuir para o aumento da saciedade e inibição da ingestão alimentar^{31,44,58}.

A injeção intracerebroventricular de agonistas do GLP-1 bem como a administração periférica de GLP-1 inibe com grande potência a ingestão alimentar em ratos resultando em diminuição do peso^{31,33,58}.

O GLP-1 desencadeia suas ações anoréticas no hipotálamo através de neurônios localizados no núcleo paraventricular (PVN), núcleo arqueado e no núcleo central da amígdala^{44,59}.

A estimulo pós alimentar da secreção de insulina pelo GLP-1 combinado com a ação na redução da ingestão alimentar, torna o GLP-1 um atrativo para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Espera-se que o tratamento com o GLP-1 seja efetivo no controle da hiperglicemia pós prandial, sabidamente, um fator de risco para doença cardiovascular^{31,44,59}. A exendina (produto extraído da saliva do *Gila Monster*), é um agonista do receptor de GLP-1 encontrando-se em fase IV de ensaios clínicos, logo podendo ser usado para o tratamento do diabetes³¹.

A administração de GLP-1 subcutâneo por um período de 5 dias ocasionou redução em 15 % da ingestão alimentar, redução da velocidade de esvaziamento gástrico e perda de 0,55 Kg no peso corporal^{54,58}. Está em estudo um antagonista da DPP-IV, com intuito de aumentar a meia vida do GLP-1 endógeno mais efetivo do que a exendina^{54,59,60}.

Recentes estudos demonstraram a presença de

receptores para GLP-2 em neurônios localizados no núcleo dorsomedial do hipotálamo (DMH) que têm função na regulação da homeostase energética^{44,60}. É suposto que o DMH participa em definir os limiares do ponderostato, aumentando a importância de neurônios contendo GLP-2 na manutenção do peso⁴⁴.

PEPTÍDIO GASTROINTESTINAL RESPONSÁVEL PELA INGESTÃO DE ALIMENTOS

GHRELINA

A ghrelina é um peptídeo de 28 aminoácidos com uma cadeia de ácido graxo produzido e secretado pelas células X/A das glândulas oxínticas do estômago, produzida no hipotálamo sendo seus níveis circulantes estreitamente relacionados aos horários das refeições, com provável função desde a visualização do alimento (porção cefálica da ingestão) até a iniciação da alimentação^{21,53}. Ação semelhante a da motilina, aumenta a ingestão alimentar e o peso corporal; aumentando a secreção do hormônio de crescimento e diminuindo o gasto energético^{1,53,61}. É possível que a ghrelina envie ao cérebro um sinal desejando a ingestão alimentar, e que após a ingestão do alimento envie um sinal para “desligar” finalizando o desejo de continuar a alimentação⁵³. Assim, seus níveis aumentam antes de cada refeição e diminuem rapidamente após o término da mesma^{14,19,54}.

A administração intracerebroventricular da ghrelina estimula no núcleo arqueado a expressão do NPY e da AgRP²¹. Por outro lado, a leptina inibe a expressão gênica da ghrelina²¹.

Na Síndrome de Prader-Willi (hipotonia fetal e infantil, baixa estatura, obesidade, retardo mental, instabilidade emocional, micropenis/criptorquidia) são encontradas taxas elevadas de ghrelina associadas a taxas baixas de hormônio de crescimento, o que responsabiliza a ghrelina, pelo menos em parte, pela hiperfagia que ocorre nos pacientes com esta síndrome^{61,62,63,64}. Há perspectivas de que a diminuição dos níveis circulantes de ghrelina nos pacientes com Síndrome de Prader-Willi, seja por cirurgia bariátrica ou por farmacoterapia, poderia intervir no apetite, no controle ponderal e no crescimento destes pacientes^{53,61,62}.

OUTROS GENES ENVOLVIDOS NA OBESIDADE

Existem vários genes, discutidos, se estão realmente envolvidos na síndrome da obesidade:

1. **PPAR_{gamma}**: um fator de transcrição, atualmente em evidência e muito conhecido dos endocrinologistas. Sabe-se que está envolvido com a resposta gênica de mecanismos envolvidos no metabolismo da glicose e dos lipídios. O PPAR_{gamma} é a chave para a diferenciação do pré-adipócito em adipócito. Mutações neste gene estão associadas a aceleração da diferenciação dos pré-adipócitos. Sabidamente o tratamento do diabetes tipo2 com agonista dos PPARs (“glitazones”) faz aumentar o peso, redistribuindo a gordura, com maior depósito no tecido adiposo periférico^{14,15}.
2. **Defeitos genéticos observados em animais de experimentação**

No *fat mice* observamos alterações genéticas em





uma enzima responsável pela clivagem de vários hormônios, por exemplo a insulina, denominada convertase-1¹⁴.

Alterações no gene *tube* do *tube mice* é responsável por obesidade, retinite defeitos hipotalâmicos que determinam estimulação do apetite^{14,49}.

CONCLUSÃO

Tantos são os genes, os neuropeptídeos, e os hormônios envolvidos no desencadeamento da obesidade que se torna difícil discutir, interligar ou encontrar uma real justificativa para o processo de ganho de peso. Nesta revisão discutimos apenas os principais aspectos conhecidos no mecanismo da obesidade. Não ousamos entrar no campo de mecanismo vagal, simpático e muito menos discutir o papel da serotonina no ganho de peso. A unidade adipócito como glândula secretora também será deixada para uma próxima discussão. Quem sabe logo poderemos entender o complicado jogo de xadrez entre o tecido adiposo e sistema nervoso central

Referências

- 1- BORRAJO E. Aspectos actuales de la obesidad. **An Esp Pediatr** 2002; 56: (Supl 4):1-11.
- 2- BRAY GA. Pathogenesis of obesity: food intake. In: **The Obese Patient**. Edited by Bray GA. W.B Saunders Company 1976. Chapter 2 page 44-93.
- 3- APFELBAUM M, VIGY M, IGOIN L. Obesité. **Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris)**. 1973; 10506 B-10:1-16.
- 4- JÉQUIER E and APPY L. Regulation of body weight in humans. **Physiol. Rev.** 1999; 79 (2): 451-480.
- 5- WOODS SC, BENOIT SC, CLEGG DJ and SEELEY RJ. Regulation of energy homeostasis by peripheral signals. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** (England). 2004;18(4):497-515.
- 6- MAGNEN JL. Obesité. Actualités sur la régulation du poids. **Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris). Endocrinologie Nutrition**. 1983, 1^{re} ed., 2C. 10307 A¹⁰ pag: 1-3.
- 7- BLUNDELL JE. A fisiologia do controle do apetite; págs: 103-111. In: **Obesidade**. Organizadores: Halpern A, Godoy Matos AF, Suplicy HL, Mancini MC, Zanella MT. Editado por Lemos Editorial & Gráficos LTDA; 1998; São Paulo. Brasil.
- 8- SCHWARTZ MW, WOODS SC, PORTE Jr.D. et al. Central nervous system control of food intake. **Nature**. 2000; 404:661-671.
- 9- KALRA SP, DUBE MG, PU S, XU B et al. Interacting Appetite-Regulating Pathways in the Hypothalamic Regulation of Body Weight. **Endocrine Reviews**. 1999; 20 (1): 68-100.
- 10- ANDRADE JÚNIOR MC. Comportamento alimentar. Generalidades e fisiopatologia Parte 1. **JBM** 2004; 86 (4): 22-38.
- 11- KATSUURA G, ASAKAWA A, INUI A. Roles of pancreatic polypeptide in regulation of food intake. **Peptides**. 2002; 23: 323-29.
- 12- WEIGLE DS. Pharmacological therapy of obesity: past, present, and future. **J Clin Endocrinol Metab**. 2003; 88 (6): 2462-2469.
- 13- SAHU A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. **Frontiers in Neuroendocrinology**. 2004; 24: 225- 253.
- 14- GEORGE A BRAY, Pathogenesis of obesity. **UpToDate** 2004.
- 15- NELSON DL, COX MM. Long Term Regulation of Body Mass. In **Lehninger Principles of Biochemistry** 3rd ed 2000; 896-900.
- 16- CHIESI M, HUPPERTZ C, HOFBAUER KJ. Pharmacotherapy of obesity: target and perspectives. **Trends Pharmacol. Sci**. 2001; 22 (5):247-253.
- 17- HAMILTON BS. The fat cell, leptin and TNF-a in obesity. **CJDC**. 1998; 22 (1):S13-S17.
- 18- BRAY GA. Etiologia y Fisiologia de la Obesidad. Site medscape.com.
- 19- WASIM A. HAQUE, ABHIMANYU GARG. Adipocyte biology and adipocytokines. **Clin Lab Med**. 2004; 24: 217 –234.
- 20- BESSESEN DH. Future directions in weight control. Molecular and genetic discoveries pave the way. **Postgrad Med**. 2003; 114 (6): 30-8.
- 21- BLEVINS JE, SCHWARTZ MW, BASKIN DG. Peptide signals regulating food intake and energy homeostasis. **Can. J. Physiol. Pharmacol**. 2002; 80:396-406.
- 22- WILDING JPH. Neuropeptides and appetite control. **Diabet. Med**. 2002; 19: 619-627.
- 23- BECK B. Neuropeptides and Obesity. **Nutrition**. 2000; 16 (10):16-923.
- 24- LHORET RR, LAVILLE M. Physiopathologie des obesités e du diabète de type 2. **Encycl. Méd. Chir. Endocrinologie-Nutrition**. 2003; 10-506:F10, 11p.
- 25- THEARLE M, ARONNE LJ. Obesity and phamacologic therapy. **Endocrinol Metab Clin N Am**. 2003; 32: 1005-24.
- 26- CARBALLO GO, VARELA OLV, PEREZ FS. Leptina y reproducción. **Rev Cubana Endocrinol**. 1999; 10(3): 191-97.
- 27- NEGRÃO A, LICÍNIO J. Leptina: O diálogo entre adipócitos e neurônios. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2000; 44(3): 205-214.
- 28- SIMHAV, SZCZEPANIAK LS, WAGNERAJ, DEPAOLIAM, GARG A. Effect of leptin replacement on intrahepatic and intramyocellular lipid content in patients with generalized lipodystrophy. **Diabetes Care**. 2003; 26 (1):30 –5.
- 29- BALASUBRAMANYAM A. Molecular Mechanisms underlying energy regulation. Acessado em 2001 [http:// www.medscape.com](http://www.medscape.com)
- 30- BAYS HE. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. **Obes Res**. 2004; 12 (8): 1197-1211.
- 31- NEARY NM, GOLDSTONE AP, BLOOM SR. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. **Clin Endocrinol**. 2004; 60 (2):153-60.
- 32- SCHWARTZ MW. Neuronal pathways regulating food intake and body adiposity. **Ann. Endocrinol**. 2002; 63 (2):117-120.
- 33- MANCINI MC, HALPERN A. Aspectos fisiológicos do balanço energético. **Arq Bras Endocrinolol Metab**. 2002; 46: 230-248.
- 34- BRAY GA, GREENWAY FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. **Endocrine Reviews**. 1999; 20(6): 805-875.
- 35- LUSTIG RH. The neuroendocrinology of obesity. **Endocrinol Metab Clin N Am**. 2001; 30 (3):765-785.
- 36- RODRIGUES AM, SUPLICY HL, RADOMINSKI RB. Controle neuroendócrino do peso corporal: implicações na gênese da obesidade. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2003; 47(4): 398-409.
- 37- BJORBAEK C, EL-HASCHIMI K, FRANTZ JD, FLIER JS The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. **J Biol Chem**. 1999;274:30059–30065.
- 38- CONE RD. The corticotropin-releasing hormone system and feeding behavior-A complex web begins to unravel. **Endocrinology**. 2000; 141(8): 2713-2714.
- 39- AYALA AR. Antagonistas do hormônio liberador da corticotrofina: atualização e perspectivas. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2002; 46(6): 619-625.
- 40- KRYSIAK R, OKOPIÉN B, BELOWSKI D et al. Recent insights into body weight control: from physiology to pathology. **J. Peptide Sci**. 2001; 7: 571-578.
- 41- CANO MJS, CHACÓNAB, ROJAS AM. Bases moleculares de la obesidad: regulación del apetito y control del metabolismo energético. **Med Clin (Barc)**. 2001; 117: 463-476.
- 42- JÉGOU S, MOUNIEN L, BOUTELET I, VAUDRY H. Le peptide YY₃₋₃₆: une nouvelle arme thérapeutique contre l'obésité? **Med Sci (Paris)**. 2003; 19 (5): 537-539.
- 43- FAROOQI IS; YEO GS; KEOGH JM; AMINIAN S; JEBB SA; BUTLER G; CHEETHAM T; O'RAHILLY S. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. **J Clin Invest**. 2000;106 (2):271-9.





Margoto J. A

- 44- LARSEN PJ, CHRISTENSEN MT, VRANG N. New therapeutic developments in the regulation of food intake by neuropeptides. **Ann. Endocrinol.** 2002; 63 (2): 171-175.
- 45- HEIKO KRUDE AND ANNETTE GRÜTERS. Implications of proopiomelanocortin (POMC) mutations in humans: the POMC deficiency syndrome. **TEM.** 2000; 11:19-23.
- 46- LERNER, A.B. The discovery of the melanotropins. A history of pituitary endocrinology. **Ann. New York Acad. Sci.**1993; 680: 1-12.
- 47- KRUDE, H. *et al.* (1998). Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. **Nat. Genet.** 1998; 19: 155-157.
- 48- BAKER E, HORT UJ, BALL H, et al. Assignment of the human neuropeptide Y gene to chromosome 7p15.1 by nonisotopic in situ hybridization. **Geneomics.** 1995; 26: 163-164.
- 49- VILLARES SMF. Obesidade e genética. **Em Obesidade.** 65-80. Organizadores: Halpern A, Godoy Matos AF, Suplicy HL, Mancini, MC Zanella MT. Editado por Lemos Editorial & Gráficos LTDA; 1998; São Paulo. Brasil.
- 50- BLACK SC. Carabinoid receptor antagonists and obesity. Abstract. **Curr Opin Investig Drugs.** 2004; Apr; 5(4): 389-94.
- 51- DATE Y, UETA Y, YAMASHITA H et al. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine e neuroregulatory systems. **Proc Natl Acad Sci U.S.A.** 1999; 96 (2): 748-753.
- 52- BATTERHAM RL, COWLEY MA, SMALL CJ. Gut hormone PYY₃₋₃₆ physiologically inhibits food intake. **Nature.** 2002; 418 (8): 650-54.
- 53- BALASUBRAMANYAM A. Ghrelin and PYY: Rising stars in appetite regulation. Acessado em 23/08/2003. Site medscape.com.
- 54- DRUCE MR, SMALL CJ, and BLOOM SR. Minireview: gut peptides regulating satiety. **Endocrinology** 2004; 145 (6): 2660-2665.
- 55- GIBBS J, YOUNG RC and SMITH PG. Cholecystokinin decreases food intake in rats. **Journal of Comparative and Physiological Psychology.** 1973; 84 (3): 488-495.
- 56- ROSENBAUM M, LEIBEL RL, HIRSCH J. Obesity. **N Eng J Med.**1997; 337 (6): 396-407.
- 57- SPIEGELMAN BM, FLIER JS. Obesity and the regulation of energy balance. **Cell.** 2001; 104: 531-543.
- 58- ARODA VR, HENRY RR. CME/CE. Incretin Hormones in Diabetes and Metabolism. Acessado em 28/05/2004. Site medscape.com.
- 59- MERKEL P, PERFETTI R. Glucagon-like peptide-1: a major regulator of pancreatic b-cell funcion. **Eur J Endocrinolol.** 2000, 143: 717-725.
- 60- DRUCKER J. Glucagon-like peptide 2. **J Clin Endocrinol Metab.** 2001; 86: (4): 1759-1764.
- 61- CUMMIGS DE, CLEMENT K, PURNEL JQ et al. Letters to the editor. Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. **Nature Medicin.** 2002;8 (7): 643-644.
- 62- TAUBER MT. La Ghrelina está muy elevada em pacientes com síndrome de Prader-Willi. **Journal D'Endocrinologie Pediatrique.** 2002; 1-3.
- 63- DELPARIGIA, TSCHÖP M, HEIMAN ML et al. High circulating Ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab.** 2002;87 (12): 5461-64.
- 64 - MICHAEL W. SCHWARTZ, KEVIN D. NISWENDER. Adiposity Signaling and Biological Defense against Weight Gain: Absence of Protection or Central Hormone Resistance? **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.** 2004; 89: 5889-5897.

Recebido em 22-11-2004
Revisado em 06-12-2004
Aceito em 20-12-2004





MINIREVISÃO

ASPECTOS PSICOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA INFERTILIDADE

RICARDO THEODORO BECK*
ALEXANDRE KARAM JOAQUIM MOUSFI*

Descritores: Infertilidade, Aspectos Psicogênicos, Aspectos Psicossociais, Psiquiatria
Key words: Infertility, Psychogenic Aspects, Psychosocial Aspects, Psychiatry

Resumo

A infertilidade é uma condição comum que cursa com implicações psicológicas, econômicas, demográficas e médicas importantes. Pode ser definida como a incapacidade de conceber após um ano de intercursos sexuais sem contracepção, e sua prevalência é estimada em torno de 14%. Este artigo analisa os mais importantes aspectos psicológicos envolvidos na infertilidade conjugal. Apresenta e discute os conceitos de infertilidade inexplicada e psicogênica, bem como os aspectos psicológicos e psiquiátricos envolvidos na infertilidade de qualquer etiologia. Por fim, analisa as principais intervenções psicossociais que podem ser úteis nos pacientes inférteis. **Endocrinol. diabetes clin exp 2005;2: 363 - 365.**

Abstract

Infertility is a common condition that presents important psychological, economic, demographic, and medical implications. It can be defined as the inability to conceive after one year of sexual intercourse without contraception, and its prevalence is estimated around fourteen percent. This article analyses the most important psychological aspects involved in infertility. It presents and discusses unexplained and psychogenic infertility concepts, and also the psychological and psychiatric aspects involved in any etiology infertility. Lastly, it analyses the main psychosocial interventions that can be useful in infertile patients. **Endocrinol. diabetes clin exp 2005;2: 363 - 365.**

INTRODUÇÃO

A reprodução consiste, biologicamente, na proposta primordial de todo ser vivo. Para o ser humano, reproduzir-se é uma de suas mais importantes necessidades, sendo fácil compreender que diversos aspectos psicológicos estão relacionados com o processo reprodutivo, como um todo.

A infertilidade conjugal é uma condição comum que cursa com implicações psicológicas, econômicas, demográficas e médicas importantes. Pode ser definida como a incapacidade de conceber após um ano de intercursos sexuais sem contracepção¹. O tempo de um ano nesta definição baseia-se na probabilidade de 20% a cada mês, de um casal normal ter filhos. Portanto, a probabilidade cumulativa de chance de gravidez em 12 meses é de 93%. Assim a chance de um casal fértil não engravidar em 1 ano é de cerca de 7%. No curso de 3 anos, com intercursos sexuais normais sem gravidez, aumenta a chance do diagnóstico definitivo de infertilidade, cerca de 13 a 14%^{1,10}.

O objetivo desta mini revisão é analisar os princi-

pais aspectos psicológicos envolvidos na infertilidade conjugal. Para tal, apresenta posicionamentos da literatura quanto à infertilidade psicogênica, ao impacto da infertilidade de qualquer etiologia no funcionamento psíquico do casal e à necessidade de um suporte psicossocial adequado com o intuito de apoiar casais afetados por esta condição.

INFERTILIDADE INEXPLICADA

Identificar a causa de infertilidade em mulheres com distúrbios ovulatórios ou tubários e em homens com anormalidades seminais é relativamente simples. Estas categorias respondem pela grande maioria dos casos de infertilidade conjugal. Hull et al demonstram em um estudo que a infertilidade de causa exclusivamente masculina é de cerca de 23%, disfunção ovulatória 18%, doença tubária 14%, endometriose 9%, problemas durante o intercuro sexual 5%, fator cervical 3% e infertilidade inexplicada 28%. Este termo se refere à ausência de uma causa definida para a incapacidade de um casal em conseguir a gravidez depois de doze meses de tentativas, sem uso de recursos contraceptivos, com a totalidade dos exames de uma avaliação completa revelando normalidade. A avaliação completa da infertilidade atualmente inclui:

- (1) Análise da ovulação através de uma dosagem de progesterona sérica na metade da fase lútea ou de biópsia endometrial;
- (2) Análise das condições tubárias através de histerossalpingografia ou laparoscopia;
- (3) Avaliação seminal;
- (4) Pesquisa da reserva ovariana;
- (5) Pesquisa de endometriose e de adesões pélvicas ou ovarianas clinicamente significativas através de laparoscopia².

Diversas possibilidades etiológicas têm sido propostas para a infertilidade inexplicada, sendo que a maioria dos estudos aponta para causas multifatoriais, ou seja, um conjunto de fatores que individualmente não afetam a fertilidade, mas o fazem quando reunidos. São exemplos destes fatores: idade maior que trinta e sete da mulher; parâmetros seminais diminuídos, embora normais; anormalidades do oócito; entre outros². É importante ressaltar que a maioria dos casais necessita conselhos em relação à melhora do estilo de vida para que possam tentar com êxito a concepção. Perder peso, deixar de fumar, não fazer ingestão excessiva de cafeína ou álcool faz parte de um protocolo correto para o tratamento da infertilidade¹. Um IMC > 27Kg/m² diminui a chance de gravidez.

*Disciplina de Infertilidade Humana da Faculdade Evangélica do Paraná.
E-mail: alexandre.kjm@brturbo.com





Portanto, o aconselhamento psicológico deve ser baseado em duas observações importantes, tais como mudança do estilo de vida com dieta e exercício físico e o entendimento de que a anovulação seja pelo excesso de peso¹².

Mulheres com muito baixo peso (IMC < 20Kg/m²) também necessitam suporte nutricional¹. A idade da mulher aumenta a ansiedade para a concepção¹³.

INFERTILIDADE PSICOGÊNICA

Em medicina psicossomática, há ainda uma controvérsia se fatores psicológicos podem causar infertilidade ou se a infertilidade é a causadora de alterações psicológicas. Porém, no passado, foi proposto que indivíduos ou casais exerciam um importante papel na etiologia e persistência da infertilidade medicamente inexplicada. Criou-se assim, em meados da década de cinquenta, o chamado “modelo da infertilidade psicogênica”, afirmando que conflitos inconscientes poderiam ser fatores envolvidos na dificuldade ou incapacidade de engravidar, principalmente em mulheres com infertilidade inexplicada³.

Este modelo foi bastante aceito até a década de oitenta, quando passou a ser contestado. Dentre as críticas, destacam-se:

- (1) O uso de exemplos convenientes;
- (2) Uma tendência a assumir que a mulher infértil em terapia era representativa de todas as mulheres inférteis;
- (3) Falhas no uso de medidas sistemáticas e uma crença excessiva nas impressões clínicas de infertilidade sempre colocada como patologia somática.
- (4) Dificuldade para especificar o mecanismo pelo qual estados psicológicos teriam impacto no funcionamento psicológico de um casal com diagnóstico de infertilidade;
- (5) Os estudos maiores não usaram grupos controle;
- (6) Foco quase que exclusivamente na infertilidade feminina;
- (7) Sem uma evidência clara o casal assumia o diagnóstico⁴.

De um modo geral, a mais importante crítica ao modelo psicogênico é o fato de que foram analisados casos individuais ou amostras pequenas de pacientes para se fazer implicações extremamente abrangentes³.

Os estudos mais recentes demonstram que a comparação entre casais com infertilidade inexplicada e infertilidade por outras etiologias não revela diferenças significativas do ponto de vista psicológico^{3,4}. Alguns, no entanto, evidenciam que mulheres com infertilidade inexplicada apresentam níveis mais elevados de ansiedade e insatisfação consigo mesma e com seus estilos de vida, bem como apresentavam traços depressivos importantes, quando comparadas a mulheres que apresentam infertilidade por outras causas. Contudo, análises com amostras maiores foram incapazes de reproduzir os mesmos achados³. Por fim, a literatura não apresenta indicações bem fundamentadas de que haja alguma diferença psicológica relevante entre casais com infertilidade inexplicada e com infertilidade orgânica (causa médica definida) quando os

estudos foram conduzidos de maneira sistemática, randomizados e utilizando amostras amplas³. Portanto, pode-se afirmar, atualmente, que a hipótese psicogênica é atualmente rejeitada pela maioria dos pesquisadores⁴.

CONSEQÜÊNCIAS PSICOLÓGICAS DA INFERTILIDADE

A maioria dos estudos recentes demonstra que a infertilidade, independentemente de sua etiologia, bem como seus recursos diagnósticos e terapêuticos, podem acarretar alterações psicológicas no casal afetado. De um modo geral, a literatura apresenta a infertilidade como uma experiência devastadora, especialmente para a mulher infértil⁴. Esta, na maioria das pesquisas apresenta tendências depressivas acima da média, maior ansiedade e maior quantidade de queixas físicas. A interpretação destes achados como sendo decorrentes do diagnóstico de infertilidade, de seu tratamento ou de ambos deu origem ao “modelo das conseqüências psicológicas” (ou “modelo das seqüelas psicológicas”)³. Este modelo encontra mais embasamento na literatura em comparação ao “modelo da infertilidade psicogênica”.

É interessante entender a relação entre estresse e função reprodutora. Definição do estresse também é muito importante, sendo o mesmo definido de maneira variável. Nem sempre o estresse emocional funciona como a única forma de agressão. Excesso de exercício físico também é definido como uma forma de sofrimento corporal, acarretando alterações hormonais semelhantes a do sofrimento emocional. Estamos enfrentando um modismo em que a beleza física é muito importante levando a mulher que quer engravidar a se defender do medo da “deformidade corporal” com exercícios físicos sem treinamento especial. No exercício físico exagerado, o tecido adiposo informa o sistema nervoso central através da leptina de que as reservas calóricas, armazenadas sob forma de gordura, no adipócito estão diminuídas. A leptina tem uma ação permissiva na secreção das gonadotrofinas, interferindo com a pulsabilidade do LH, gerando com isso ciclos anovulatórios que podem variar desde amenorréia até alterações discretas do ciclo menstrual. O aconselhamento em relação à imagem de beleza idealizada pela mulher é importante a fim de restabelecer a relação positiva entre leptina e peso corporal¹⁷. O estresse emocional, a culpa de não poder engravidar, também interfere com a secreção do LH através de uma hiperatividade hipotálamo – hipófise- adrenal^{14,17}. É importante também lembrar a liberação de prolactina pelo exercício físico, pois esta seria uma outra forma de alteração do número e amplitude dos pulsos secretórios do LH¹⁷. Em relação ao funcionamento psicológico geral, há evidências da existência de diferenças no que diz respeito a medidas de depressão, ansiedade e auto-estima nos casais inférteis, principalmente entre as mulheres⁴. Estas, também apresentam maior insatisfação conjugal e pior qualidade de vida que as mulheres de casais com fertilidade normal. Além disso, os homens podem apresentar menor satisfação no intercurso sexual, talvez pela pressão psicológica em tentar a concepção⁵. De um modo geral, pode-se afirmar que a depressão é mais freqüente em comparação à ansiedade e à insatisfação conjugal.

Um estudo brasileiro analisou o nível de estresse de 251 casais com infertilidade, submetidos à pesquisa





diagnóstica e tratamento, através de um programa de avaliação psicológica. Encontraram como resultados um nível maior de estresse nas mulheres em relação aos homens⁶, dado que vai ao encontro dos já apresentados por outros estudos^{3,4}. Também ressaltaram a influência negativa das cobranças de familiares e amigos e a maior perturbação da mulher em relação ao homem pelo fato de não conceber⁶.

ASPECTOS PSIQUIÁTRICOS

Os psiquiatras e outros profissionais de saúde mental são algumas vezes consultados no início de processos complicados de diagnóstico e tratamento de infertilidade. Alguns destes profissionais fazem parte de programas de infertilidade, em centros de reprodução humana, por exemplo, avaliando pacientes por meio de entrevistas e testes psicológicos padronizados⁷.

Alguns pacientes procuram tratamento para infertilidade com histórias pregressas ou atuais de doenças psiquiátricas. Estas, não os tornam candidatos inadequados à paternidade. Todavia, o estresse do tratamento da infertilidade pode exacerbar sintomas ou precipitar a recorrência da doença. Desta forma, o papel do psiquiatra é alertar os pacientes sobre esta possibilidade, prevenindo-as sobre os sinais premonitórios e aconselhando-as sobre como e quando conseguir ajuda se estes problemas surgirem⁷.

Condições psiquiátricas também influenciam as interações entre pacientes e profissionais de saúde. Graus diversos de ansiedade, hostilidade, suspeição, depressão e dependência podem afetar tanto o paciente quanto a equipe que o atende. Um psiquiatra pode aconselhar a equipe de reprodução humana ou o médico de atendimento primário sobre a maneira mais efetiva de lidar com os pacientes com quem eles estão tendo dificuldades⁷.

INTERVENÇÕES PSICOSSOCIAIS

Intervenções em grupo que enfatizam educação e treinamento de habilidades (como técnicas de relaxamento) parecem mais efetivas em produzir alterações positivas em relação às intervenções de aconselhamento que enfatizam a expressão emocional e o suporte ou discussão acerca de pensamentos e sentimentos relacionados à infertilidade⁸.

De um modo geral, as intervenções psicossociais são mais efetivas em reduzir afetos negativos que em alterar o funcionamento interpessoal (por exemplo, o ajustamento social e conjugal), beneficiando igualmente tanto homens quanto mulheres. Provavelmente estas intervenções não são capazes de afetar as taxas de gravidez⁸. Pacientes com distúrbios de ansiedade têm sido tratados com psicoterapia psicodinâmica¹⁴, mas a terapia comportamental cognitiva é atualmente recomendada como a terapêutica de primeira linha^{14,15,16}.

CONCLUSÃO

A avaliação de um casal infértil deve ser feita, não somente, através de ensaios hormonais, técnicas de imagem, ou de testes baseados na secreção hormonal. É necessária a avaliação psicológica do casal, assim como, uma análise psicológica diferenciada da mulher que, naquele momento, está sendo diagnosticada como portadora de infertilidade.

Referências

- 1- GUZIK DS. Evaluation of the infertile couple. In: **UpToDate**; Rose DB (Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2003.
- 2- BARBIERI RL. Treatment of unexplained infertility. In: **UpToDate**; Rose DB (Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2003.
- 3- WISCHMANN TW. Psychogenic Infertility – Myths and Facts. **J Assist Reprod Genet**, 2003; 20(12):485-94.
- 4- GREIL AL. Infertility and Psychological Distress: A Critical Review of the Literature. **Soc Sci Med**, 1997; 45(11):1679-704.
- 5- MONGAM, ALEXANDRESCU B, KATZ SE, STEIN M, GANIATS T. Impact of infertility on quality of life, marital adjustment, and sexual function. **Urology**, 2004; 63(1):126-30.
- 6- FRANCO JÚNIOR JG, BARUFFI RLR, MAURI AL, PETERSON CG, FELIPE V, GARBELLINI E. Psicometria do estresse no casal infértil. Disponível em: <<http://www.crh.com.br/arq/pub000.asp>> Acesso em: 16 jun. 2004.
- 7- STOTLAND NL. Psychiatric issues related to infertility, reproductive technologies, and abortion. **Prim Care**, 2002; 29(1):13-26.
- 8- BOIVIN J. A review of psychosocial interventions in infertility. **Soc Sci Med**, 2003; 57(12):2325-41.
- 9- HULL, MG, GLAZNER, CM, KELLY, NJ, et al. Population study of causes, treatment and outcome of infertility. **Br Med J** 1985; 91:1693
- 10- GUTTMACHER, AF. Factors affecting normal expectancy of conception. **J Am Med Assoc** 1956; 161:855
- 11- BARBIERI, RL. The initial fertility consultation: recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption. **Am J Obstet Gynecol** 2001; 185:1168.
- 12- WITTEMER, C, OHL, J, BAILLY, M, et al. Does body mass index of infertile women have an impact on IVF procedure and outcome. **J Assist Reprod Genet** 2000; 17:547.
- 13- EVERS, JL. Female subfertility. **Lancet** 2002; 360:151.
- 14- BARLOW, DH, RAPEE, RM, BROWN, TA. Behavioral treatment of generalized anxiety disorder. **Behav Ther** 1992; 23:551.
- 15- BUTLER, G, FENNELL, M, ROBSON, P, GELDER, M. Comparison of behavior therapy and cognitive behavior therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. **J Consult Clin Psychol** 1991; 59:167.
- 16- BORKOVEC, TD, COSTELLO, E. Efficacy of applied relaxation and cognitive-behavioral therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. **J Consult Clin Psychol** 1993; 61:611.
- 17- MICHELLE PWARREN Amenorrhea and infertility associated with exercise **UpToDate** 2004

Recebido em 13-12-2004

Revisado em 22-01-2005

Aceito em 31-01-2005





RELATO DE CASO

INFUNDIBULOMA – UM CASO RARO EM PACIENTE COMUM

GLEYNE LOPES KUJEW BIAGINI*
SILVIANE PELLEGRINELLO*
SHEYLA S. Q. ALONSO*
CAROLINE F. LUZ MARTINS*
PÉRSIO RAMON STOBBE*
GABRIELA CAROLINA DE MIRA*

Descritores: Infundíbulo (Hipófise), Neuro-hipófise, Tumor de Células Granulares, Síndrome de Cushing, Pseudo Cushing, Menopausa
Key words: Pituitary Gland, Posterior; Neurohypophysis, Granular Cell Tumor, Cushing Syndrome, Pseudo Cushing, Menopause

Resumo

Tumores raros, sintomáticos de neurohipófise ou haste hipofisária podem estar relacionados a alterações da função endócrina. Sintomas de climatério e menopausa, embora fisiológicos, quando mesclados com achados anatômicos anormais em imagem encefálica, podem reforçar o diagnóstico de uma doença. Ao endocrinologista, cabe o difícil papel de definir quando a fisiologia hormonal se torna patológica. **Endocrinol. diabetes clin exp 2005;2: 366- 368.**

Abstract

Very rare symptomatic tumors of the neurohypophysis or infundibulum may be related to endocrine dysfunction. Climacteric and menopausal symptoms, although physiological, when mixed to abnormal anatomic encephalic image findings, may define a disease. The hard play, left to the endocrinologist, is to decide when physiologic rules turn to pathologic. **Endocrinol. diabetes clin exp 2005;2: 366 - 368.**

CASO CLÍNICO

MIM, 44 anos, natural de Santo Antônio da Platina-PR, casada, funcionária pública, dois filhos vem à consulta, encaminhada pelo neurologista que a está investigando por cefaléia. Iniciou com essa queixa atual há três anos relacionando com período amenorreico. Na mesma época notou o aparecimento de fogachos.

Há dois meses teve traumatismo crânio encefálico, para o qual fez tomografia computadorizada de crânio. Neste exame houve o aparecimento de um tumor "sic" tendo sido encaminhada ao neurologista.

A avaliação especializada com ressonância magnética mostrou alargamento da haste hipofisária e, no laudo, este alargamento veio classificado como infundibuloma.

A paciente possui na sua história progressiva o abuso de álcool, tendo cessado seu uso há três anos (em recuperação) e de tabagismo desde os 13 anos até a atualidade (20 a 40 cigarros por dia). O exame físico era normal exceto pela presença de sobrepeso (IMC=28%). Os exames complementares, encaminhados pela neurologia, foram: cortisol basal: 19 ug/dL (5 a 25), TSH: 2,5 uUI/mL (0,3 a 5), prolactina: 16 ng/mL (até 30), hormônio do crescimento basal: 1,5 ng/mL (até 4,5) e somente um ACTH aumentado com valor de 60 pg/mL (inferior a 46). Os exames solicitados para esclarecimento foram:

- Cortisol pós 1 mg de dexametasona: 0,4 ug/dl (normal até 1,8),
- FSH: 46,34 (menopausa = maior que 20 U/L),

- Estradiol: 24 pg/mL (pré-menopausa até 45, pós-menopausa até 25),
- Ecografia pélvica: endométrio com 3 mm, ovários pequenos com 11,2 e 0,96 cm³, atróficos.

DISCUSSÃO

O período de amenorréia com cefaléia, ganho de peso, labilidade emocional somados a história de abuso de álcool e atual tabagismo poderiam estar relacionadas somente ao período de climatério com abstinência alcoólica^{1,2}.

A tomografia computadorizada cerebral após o trauma acidental, levou a realização da ressonância magnética para esclarecimento desta massa em região de infundíbulo. Concomitante a este resultado, os exames de função hipofisária, avaliada para a possibilidade de hipofunção³, inicialmente, surpreende com valores elevados de ACTH e valores normais para todos os demais hormônios de hipófise anterior.

A possibilidade de que esta massa estivesse produzindo, de maneira ectópica ACTH, fez com que fosse encaminhada ao endocrinologista.

FAZENDO O DIAGNÓSTICO DE INFUNDIBULOMA

O infundíbulo é uma das partes do hipotálamo originado, no desenvolvimento embriológico, da parte ventral do diencefalo que se comunica com a hipófise através da haste infundibular e forma o lobo posterior desta (*pars nervosa*)⁴.

Os infundibulomas são tumores raros, assintomáticos, geralmente benignos, originários de células granulares do infundíbulo ou da neurohipófise. São somente confirmados através da análise histológica. Microscopicamente as células são grandes, poligonais ou arredondadas, sustentadas por um estroma fibrovascular escasso. As células do tumor possuem um citoplasma pálido, eosinofílico, finamente granular, com uma reação fortemente positiva para o PAS (Acido Periódico de Schiff). A característica granular destas células é dada pelo grande número de lisossomas existentes em seu citoplasma, visualizados à microscopia eletrônica^{5,6}.

Os tumores de células granulares podem ocorrer em diversos órgãos. Seu diagnóstico baseia-se na avaliação da expressão da proteína S-100 e na avaliação microscópica dos grânulos que se coram com o PAS. A imunohistoquímica destes tumores pode mostrar, além da reação positiva a proteína S-100, positividade também aos anticorpos antitripsina⁷.

Na ressonância magnética, o sinal T1 revela uma massa isointensa.

Em alguns casos, na avaliação hormonal, é notada uma hiperprolactinemia e/ou uma diminuição de ou-

*Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.
e-mail: endocrino1999@hotmail.com





tros hormônios hipofisários³.

Há registros de pólipos de sigmóide, pele, além de árvore traqueobrônquica, cavidade oral, esôfago e estômago^{8,9,10,11,12,13,14}.

Há também o relato de um tumor granular em pêlviz, com apresentação maligna, assim como o de metástases pleurais e pulmonares originárias de um tumor celular granular oculto^{15,16}.

Outros estudos, compilados, se referem aos tumores de células granulares não como uma verdadeira neoplasia e, sim, como uma proliferação benigna de elementos neurogênicos periféricos da célula de Schwann¹⁷.

SÍNDROME DE CUSHING OU INSUFICIÊNCIA HIPOFISÁRIA?

Voltando a reavaliar a clínica para entender o real valor do resultado do ACTH procuramos agora sinais de hiperfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, ao invés de insuficiência hipofisária, esperada pelo diagnóstico de infundibuloma feito na ressonância magnética.

Sabemos que a Síndrome de Cushing pode cursar com obesidade, hipertensão, irregularidade menstrual, porém nenhum sinal é patognomônico. Um dos sinais mais valorizados no protocolo do NIH (*National Institute of Health*) é a presença de sinais cutâneos (equimoses, pele fina e friável) e de musculares (atrofia proximal e fraqueza muscular)¹⁸. A paciente apresenta um sobrepeso, porém não há sinais de equimoses e sua pele tem espessura normal; não há queixas quanto à parte muscular.

É sabido que a medida da corticotropina plasmática (ACTH) é de muita utilidade no diagnóstico tanto da síndrome de Cushing quanto da insuficiência adrenal. A concentração plasmática do ACTH pode ser medida de maneira acurada e com sensibilidade adequada pelo radioensaio ou ensaios imunoradiométricos¹⁹.

As concentrações plasmáticas do ACTH normalmente estão entre 20 e 80 pg/ mL (4,5 a 18 pmol/L) às 8 horas da manhã. Os valores caem durante as horas do despertar e estão menores que 20 pg/ mL (4,5 pmol/L) às 4 da tarde e menor que 10 pg/mL (2,21 pmol/L) na primeira hora assim que adormecer. Esse ritmo circadiano no plasma é a causa das mudanças em paralelo na secreção do cortisol pelas glândulas adrenais e resulta em concentrações de cortisona sérica rítmicas²⁰.

Para o diagnóstico de pacientes com insuficiência adrenal, as medidas deveriam ser feitas bem cedo pela manhã, ao acordar, quando o plasma ACTH e o cortisol sérico estão em suas concentrações mais altas. O ACTH das 6 horas até as 8 horas da manhã é alto com o cortisol baixo e característico da insuficiência adrenal primária. Tanto ACTH plasmáticos quanto cortisol sérico estão baixos na deficiência de CRH ou na deficiência de ACTH (hipopituitarismo)²¹.

Em pacientes com doença de Cushing ou síndrome do ACTH ectópico, as concentrações tanto do cortisol sérico quanto do ACTH plasmáticos estão muito elevadas à meia-noite. Na síndrome do ACTH ectópico os valores para ambos tendem a ser mais altos, mas pode haver sobreposição²².

Muitos fatores podem influenciar os resultados do ACTH^{20, 23, 24}.

- O ACTH é instável na temperatura ambiente, e é clivado por enzimas das plaquetas e hemácias,

adere ao vidro e a algumas superfícies plásticas.

- A ritmicidade circadiana normal plasmática do ACTH reflete uma variação de episódios secretórios amplos durante o dia. Sua meia-vida é medida em minutos, portanto um valor de ACTH único, particularmente se obtido entre 4 até as 10 horas da manhã pode não ser representativo de uma atividade secretória média para o diagnóstico da insuficiência adrenal primária ou secundária. Há a necessidade de se obter três amostras com intervalos de trinta a 60 minutos cada, no mesmo dia.
- Indivíduos normais e pacientes com alterações adrenais podem responder rapidamente ao estresse aumentando a secreção do ACTH. As medidas das amostras que requerem mais de dois ou 3 minutos para obter venopunção devem ser interpretadas com muita cautela, se estiverem altas. Pela mesma razão, é melhor não obter valores após dormir a primeira noite no hospital porque o paciente pode estar se adaptando ainda ao novo ambiente. A definição de stress, quanto à função hipotalâmica, pituitária e adrenal ainda não é bem definida. O excesso crônico geralmente não aumenta o ACTH plasmático, mas a dor, febre alta, trauma e doença terminal podem fazê-lo.
- Pacientes com desordens depressivas maiores, depressão melancólica, podem ter concentrações de ACTH plasmáticas altas (pseudo Cushing).

NEM HIPER NEM HIPOFUNÇÃO; É HIPERATIVIDADE DO EIXO SOMENTE

A base fisiológica para o teste de supressão com dexametasona baseia-se na afinidade do receptor tipo 2 de glucocorticóides de se ligar a dexametasona e, esta, por consequência, inibir a esteroidogênese, via inibição de ACTH. Se o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal estiver intrinsecamente normal, a dose suprafisiológica de dexametasona é suficiente para suprimir a produção de ACTH e de cortisol^{25, 26, 27}.

Nossa paciente portadora de uma massa visualizada na ressonância magnética na posição do infundíbulo, assintomática, mostrou nível de ACTH plasmático elevado em vigência de cortisol normal o qual foi suprimido após uma dose de 1 mg de dexametasona, descartando a hipótese de hipercortisolismo. A paciente foi então encarada como portadora de um tumor em região de infundíbulo, cuja confirmação diagnóstica para infundibuloma só poderá ser feita após a cirurgia da retirada desse tumor, afastada a possibilidade de insuficiência hipofisária e classificada como hiperativa quanto ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal²⁴.

TRATANDO CIRURGICAMENTE A AMENORRÉIA

O tratamento de escolha para o infundibuloma é cirúrgico³. Uma das possibilidades é que, após a cirurgia, a paciente experimente melhora dos sintomas de menopausa. Sabemos que as funções gonadais, suprimidas nos seres humanos no estresse prolongado, estão relacionadas à inibição do hormônio liberador do LH (LHRH)²⁸.

As células imunoreativas para LHRH (LHRH-IR) estão localizadas principalmente na região infundibular e na área pré-óptica medial²⁹.

As estruturas neuronais imunoreativas para Fator





Liberador da Corticotrofina (CRF-IR) estão presentes na área peri-ventricular, núcleo para-ventricular, eminência média e também no infundíbulo³⁰.

Achados recentes mostram haver justaposição de fibras CRF-LHRH principalmente no infundíbulo³¹. Este achado pode explicar a amenorréia do estresse crônico, independente de interação opióide, diferindo do mecanismo clássico adrenérgico via opióide até então aceito como único^{32, 33, 34, 35}.

Referências

- 1 - KIRKMAN, S, NELSON, DH. Alcohol-induced pseudo-Cushing's disease: a study of prevalence with review of the literature. **Metabolism** 1988; 37:390.
- 2 - GROOTE VELDMAN, R, MEINDERS, AE. On the mechanism of alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. **Endocr Rev** 1996; 17:262.
- 3 - RHEE JS - Granular cell tumor of the sellar and suprasellar region: clinicopathologic study of 11 cases and literature review. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 2002; 111(8): 754-8.
- 4 - VIEIRAJO, BURATTINI JA, CUKIERTA In: CUKIERTA, LIBERMAN B. **Neuroendocrinologia Clínica e Cirúrgica** 2002; 335-349.
- 5 - COHEN-GADOL AA. Granular cell tumor of the sellar and suprasellar region: clinicopathologic study of 11 cases and literature review. **Mayo Clin Proc.** 2003; 78(5): 567-73
- 6 - LEE CC. Symptomatic granular cell tumor of the neurohypophysis. **J Formos Med Assoc** 2004; 103(1): 58-62.
- 7 - RAJENDRAA. S-100beta protein—serum levels in children with brain neoplasms and its potential as a tumor marker. **J Neurooncol** 2004; 67(3): 345-9.
- 8 - ENDO S. Granular cell tumor occurring in the sigmoid colon treated by endoscopic mucosal resection using a transparent cap (EMR-C). **J Gastroenterol** 2003; 38(4): 385-9.
- 9 - GROSS VL Multiple cutaneous granular cell tumors: a case report and review of the literature. **Cutis** 2002; 69(5): 343-6.
- 10 - VAN DER MATEN J. Granular cell tumors of the tracheobronchial tree. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2003; 126(3): 740-3.
- 11 - STIEGLITZ F. Granular cell tumor of the trachea in a child. **Ann Thorac Surg** 2005; 79(2): e15-6.
- 12 - BRANNON RB Oral granular cell tumors: an analysis of 10 new pediatric and adolescent cases and a review of the literature. **J Clin Pediatr Dent** 2004; 29(1): 69-74.
- 13 - FOURNIER E. Granular cell tumor of the cervical esophagus: a case report. **Ann Otolaryngol Chir Cervicofac** 2003; 120(6): 355-8.
- 14 - MAEKAWA H. Multiple esophagogastric granular cell tumors. **J Gastroenterol** 2003; 38(8): 776-80.
- 15 - BERG JC. Unusual presentation of a malignant granular cell tumor of the pelvis: case report and literature review. **Gynecol Oncol** 2003; 90(1): 224-30.
- 16 - STIEGLER-GIEC R. Pulmonary and pleural metastasis of a malignant granular cell tumor. **Dtsch Med Wochenschr** 2002; 127(17): 923-6.
- 17 - IN: **Otolaryngology: Head and Neck Surgery, 3rd ed.**, 1998 Mosby-Year Book 1408;10.
- 18 - LINDHOLM, J, JUUL, S, JORGENSEN, JO et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86:117.
- 19 - ELLIS, MJ, LIVESEY, JH, DONALD, RA. Circulating plasma corticotrophin-releasing factor-like immunoreactivity. **J Endocrinol** 1988; 117:299.
- 20 - NEWELL-PRICE, J, TRAINER, P, BESSER, M, GROSSMAN, A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. **Endocr Rev** 1998; 19:647.
- 21 - OELKERS, W. Adrenal insufficiency [see comments]. **N Engl J Med** 1996; 335:1206.
- 22 - VELDHUIS, JD, IRANMANESH, A, JOHNSON, ML, LIZARRALDE, G. Amplitude, but not frequency, modulation of adrenocorticotropin secretory bursts gives rise to the nyctohemeral rhythm of the corticotropic axis in man. **J Clin Endocrinol Metab** 1990; 71:452.
- 23 - Adrenocorticotropin hormone (ACTH). In: Jaffe, BM, Behrman, HR (Eds). **Methods of Hormone Radioimmunoassay** Academic Press, Inc. New York, 1979, pp. 245-284.
- 24 - PFOHL, B, SHERMAN, B, SCHLECHTE, J, STONE, B. Pituitary-adrenal axis rhythm disturbances in psychiatric depression. **Arch Gen Psychiatry** 1985; 42:897.
- 25 - LOOSE, DS, DO, YS, CHEN, TL, FELDMAN, D. Demonstration of glucocorticoid receptors in the adrenal cortex: evidence for a direct dexamethasone suppressive effect on the rat adrenal gland. **Endocrinology** 1980; 107:137.
- 26 - MONTWILL, J, IGOE, D, MCKENNA, TJ. The overnight dexamethasone test is the procedure of choice in screening for Cushing's syndrome. **Steroids** 1994; 59:296.
- 27 - GORGES, R, KNAPPE, G, GERL, H, ETAL. Diagnosis of Cushing's syndrome: re-evaluation of midnight plasma cortisol vs urinary free cortisol and low-dose dexamethasone suppression test in a large patient group. **J Endocrinol Invest** 1999; 22:241.
- 28 - COLLU R, GIBB W, DUCHARME JR 1984 Effects of stress on the gonadal function. **J Endocrinol Invest** 7:529-537.
- 29 - KING JC, ANTHONY EL, FITZGERALD DM, STOPA EG. Luteinizing hormone-releasing hormone neurons in human preoptic/hypothalamus: differential intraneuronal localization of immunoreactive forms. **J Clin Endocrinol Metab** 1985; 60:88-97.
- 30 - RAADSHEER FC, SLUITERAA, RAVID R, TILDERS FJ, SWAAB DF. Localization of corticotropin-releasing hormone (CRH) neurons in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus; age-dependent colocalization with vasopressin. **Brain Res** 1993; 615:50-62.
- 31 - DUDÁS B, MERCHENTHALER I. Close Juxtapositions between Luteinizing Hormone-Releasing Hormone-Immunoreactive Neurons and Corticotropin-Releasing Factor-Immunoreactive Axons in the Human Diencephalon **J Clin Endocrinol Metab** 87: 5778-5784, 2002.
- 32 - RIVIER C, RIVEST S. Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. **Biol Reprod** 1991;45:523-532.
- 33 - FISCHER UG, WOOD SH, BRUHN J, ROSEFF SJ, MORTOLA J, RIVIER JE, YEN SS. Effect of human corticotropin-releasing hormone on gonadotropin secretion in cycling and postmenopausal women. **Fertil Steril** 1992; 58:1108-1112.
- 34 - RIVEST S, RIVIER C. Central mechanisms and sites of action involved in the inhibitory effects of CRF and cytokines on LHRH neuronal activity. **Ann NY Acad Sci** 1993; 697:117-141.
- 35 - RIVEST S, PLOTSKY PM, RIVIER C. CRF alters the infundibular LHRH secretory system from the medial preoptic area of female rats: possible involvement of opioid receptors. **Neuroendocrinology** 1993; 57:236-246.

Recebido em 27-01-2005

Revisado em 02-02-2005

Aceito em 04-02-2005





ARTIGO DE REVISÃO

MANIFESTAÇÕES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS DO DIABETES MELLITUS

THELMA LAROCCA SKARE *
PRISCILA WOLF *

Descritores: Diabetes Mellitus, Doença Articular, Artropatia de Charcot, Osteoartrite, Contratura de Dupuytren
Key words: Diabetes Mellitus, Joint Disease, Charcot Arthropathy, Osteoarthritis, Dupuytren's Contracture

Resumo

O *diabetes mellitus* (DM) é um problema de saúde pública que atinge milhões de pessoas em todo mundo. Mesmo com o avanço tecnológico e com as novas drogas, ainda é grande a incapacidade causada pela doença crônica. As manifestações músculo-esqueléticas estão entre as mais preocupantes, sendo representadas principalmente pela capsulite do ombro, contratura de Dupuytren, tenossinovite dos flexores, síndrome da mão diabética, osteoartropatia e síndrome do túnel do carpo. O reconhecimento e tratamento precoce destas alterações evitam que estas se tornem debilitantes melhorando a qualidade de vida do indivíduo. **Endocrinol. Diabetes clín exp 2005;2: 369 - 372.**

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease, considered a public wealth problem because it appears in millions of patients. Despite all technologic and pharmacological advances, the incapacitation that it causes is enormous. Among these are the musculoskeletal manifestations such as adhesive capsulitis of the shoulder, Dupuytren's contracture, carpal tunnel syndrome, and trigger finger, neuro-arthropathy, osteoarthritis and limited joint mobility syndrome. The prompt recognition and treatment of such complications are vital to avoid debilitation providing better quality of life. **Endocrinol. Diabetes clín exp 2005;2: 369 - 372.**

INTRODUÇÃO

O tecido conjuntivo é comumente atingido nas complicações tardias do *diabetes mellitus*, fato este que resulta de alterações da qualidade e quantidade de estruturas macromoleculares da matriz extracelular¹. O aumento da prevalência de contratura de Dupuytren, da tenossinovite dos flexores, da hiperostose anquilosante, da síndrome do túnel do carpo e da osteoporose têm sido descritos em pacientes diabéticos². Além disso, a macro e microangiopatia diabética estão associadas a severos distúrbios músculo-esqueléticos, como os da mão e do ombro, que podem ser debilitantes³.

O reconhecimento precoce destas alterações permite um tratamento adequado e melhora da qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

OSTEOPOROSE E DIABETES MELLITUS

Existe perda de massa óssea nos portadores de diabetes tipo 1⁴. Esta perda é mais acentuada em mulheres, mais freqüente em brancos e acomete os indivíduos

já nos 5 primeiros anos de doença¹.

Na patogenia do processo tem sido encontrados níveis aumentados de fosfatase alcalina e níveis baixos de 1,25 dihidroxivitamina D e 25-hidroxivitamina D, além de, hipercalcúria, fosfatúria, hipomagnesemia, hipofosfatemia, e diminuição do hormônio paratireóideo circulante¹.

Já no diabetes tipo 2, não há desenvolvimento de osteoporose pois o hiperinsulinismo estimula a síntese de colágeno e a captação de aminoácidos⁴.

A perda óssea no diabetes insulino-dependente, geralmente, é subclínica, sendo detectada apenas por métodos especiais⁴. O controle rigoroso do diabetes é o fator mais importante para prevenir a osteoporose nestes casos⁴.

HIPEROSTOSE E DIABETES MELLITUS

A hiperostose consiste em calcificação metaplásica e ossificação dos ligamentos longitudinais da coluna vertebral⁴. Esta calcificação dos ligamentos espinhais é frequentemente acompanhada por uma ossificação generalizada dos ligamentos e tendões constituindo a chamada síndrome de hiperostose esquelética difusa idiopática (DISH)⁴. (Ver Figura 1).

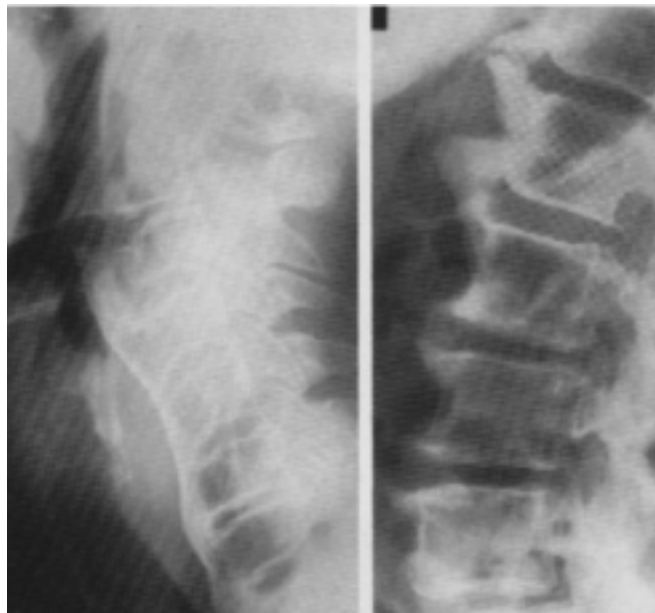


FIGURA 1 - Radiografia mostrando hiperostose em coluna torácica

A DISH é uma doença que em geral aparece na população idosa, porém nos pacientes diabéticos é mais precoce e freqüente⁴. Algumas pesquisas indicam que pacientes com diabetes tipo 2 apresentam 3 vezes mais

*Disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica do Paraná
E-mail: tskare@onda.com.br





hiperostose do que os diabéticos tipo 1, já que a insulina e o IGF-1, em níveis prolongadamente elevados promovem o novo crescimento ósseo⁴.

O diagnóstico da DISH é clínico e radiológico e se distingue da espondilite anquilosante por preservar a articulação sacro ilíaca e acometer preferencialmente o lado direito da coluna⁵. Os sintomas são geralmente discretos, sem diminuição da mobilidade¹, apresentando-se menos evidentes do que seria esperado pela severidade do processo⁴.

OSTEOARTRITE E DIABETES MELLITUS

A osteoartrite (OA) é caracterizada por alterações articulares clínicas e radiológicas decorrentes da degeneração da cartilagem articular com concomitante atividade reparadora do osso e cartilagem⁶. (Figura 2). Embora vários estudos tenham descrito a associação entre osteoartrite precoce com *diabetes mellitus*, não está claro se o diabetes isoladamente é um fator de risco para a mesma⁴, uma vez que esta doença, por si só, está associada à obesidade e esta é considerada claramente um fator de risco para a OA^{6,7,8}.

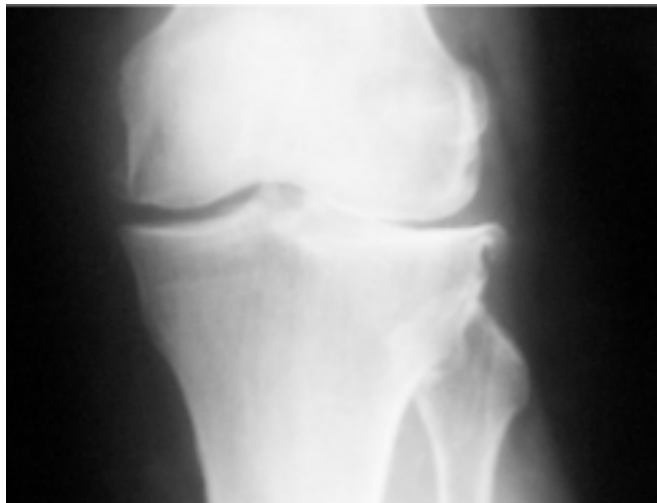


FIGURA 2- RX de joelho mostrando osteoartrite de compartimento lateral

O papel da insulina na gênese da osteoartrite tem sido estudado. Acredita-se que consista no estímulo da síntese de glicosaminoglicanos, proteínas da matriz e colágeno e no aumento do número de condrócitos, o que contribui para a neoformação cartilaginosa e óssea e para a esclerose subcondral⁶. Em pacientes diabéticos tipo 2, em que há resistência periférica a insulina, a atividade reparadora óssea e cartilaginosa encontra-se prejudicada⁶.

OSTEOARTROPIA DIABÉTICA

O termo osteoartropatia diabética ou artropatia de Charcot se aplica à destruição lítica do osso, principalmente dos pés, como consequência de complicações tardias do *diabetes mellitus*⁴. Afeta 1 a cada 700 pacientes tanto com diabetes tipo 1 quanto tipo 2⁹. As alterações são mais frequentes em grupos de 50 a 69 anos, sem diferença entre os sexos⁴.

A neuropatia periférica diabética é o fator mais importante no desenvolvimento da osteoartropatia diabética⁴. Infecção, insuficiência vascular e trauma também fazem parte da patogenia⁴. Sugere-se que ela é causada por mudanças vaso motoras e *shunts* arterio-venosos no diabetes, o que resultaria em fluxo sanguíneo diminuído

na pele e no osso^{10,11,12}. As anormalidades ósseas da osteoartropatia aumentam com a duração do diabetes e são mais frequentes em pacientes cujo controle do DM com hipoglicemiantes orais falhou e foi necessário o uso de insulina⁴.

Os sintomas clínicos variam desde um quadro súbito de edema, eritema e calor no pé ou tornozelo, até uma artropatia insidiosa com inchaço progressivo durante meses ou anos¹³. As articulações mais acometidas em ordem decrescente são as metatarsofalangianas, tarso-metatarsianas, tarso, tornozelos e interfalangianas^{4,7,12}. Para o diagnóstico da osteoartropatia diabética, a história, o exame físico e os achados radiológicos são essenciais^{4,9}. (Figura 3).

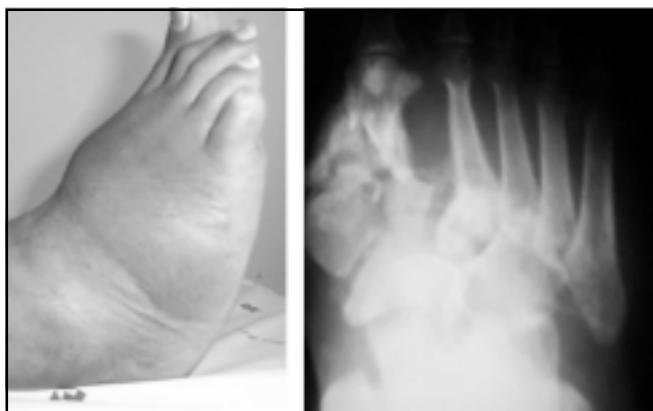


FIGURA 3 - Articulação de Charcot – Aspecto clínico e radiológico

O tratamento conservador é indicado na maioria dos casos, incluindo repouso, proteção do pé contra peso excessivo e, principalmente, controle do diabetes, com freqüente necessidade de mudança do hipoglicemiante oral para insulino terapia⁴. Recentemente estudos demonstraram que o uso de pamidronato endovenoso promove melhora da osteoartropatia e remissão dos sintomas^{14,15}. Quanto ao tratamento cirúrgico, deve ser indicado apenas em casos selecionados¹⁶.

SÍNDROME DA MÃO DIABÉTICA

A síndrome da mão diabética ou síndrome da mobilidade articular limitada, constitui uma forma severa de distúrbio vascular das mãos que ocorre exclusivamente em pacientes diabéticos¹. É caracterizada por acometimento da pele das mãos, restrição articular e esclerose tendinosa⁴. Pode ocorrer tanto no diabetes tipo 1 quanto no tipo 2^{17,18}.

A causa da síndrome da mão diabética é provavelmente multifatorial⁴. Sabe-se que existe correlação da doença com elevação dos valores da hemoglobina glicosilada¹⁹, duração do diabetes^{17,20,21}, idade do paciente, tabagismo^{18,22}, retinopatia^{17,21,23} e nefropatia^{4,17,21}.

Acredita-se que a deposição anormal de colágeno no tecido conjuntivo ao redor das articulações seja o fator responsável pela diminuição da mobilidade e alterações da pele²⁴. Glicosilação enzimática e não enzimática do colágeno, ligação anormal do colágeno (ocasionando resistência à degradação) e aumento de colágeno hidratado também podem contribuir para a doença²⁵.

A sua relação com microangiopatia diabética ainda é controversa². O que se sabe é que microangiopatia e neuropatia diabéticas podem contribuir para contraturas via fibrose e desuso das articulações²⁴.





Numa fase inicial, os sintomas da síndrome da mão diabética incluem parestesias e dor leve nas mãos⁴, que pode ocorrer piora com os movimentos e até progressão para invalidez¹. A pele das mãos apresenta-se espessada e rígida⁴. Em alguns casos a limitação articular é indolor, podendo levar a diminuição da força, declínio da habilidade para movimentos delicados e dificuldades com as funções das mãos²⁵.

O tratamento específico da síndrome da mão diabética não é conhecido. O bom controle do diabetes, uso de drogas vasodilatadoras e tratamento sintomático são recomendados⁴. Além disso, o tabagismo deve ser suspenso e o paciente deve ser submetido à fisioterapia e terapia ocupacional²⁶. Drogas como a penicilamina, que inibe a ligação do colágeno, e a aminoguanidina, que previne a glicosilação de proteínas, também podem ajudar no controle da síndrome²⁵.

CONTRATURA DE DUPUYTREN E DIABETES

A contratura de Dupuytren é caracterizada por fibrose da fascia palmar, com formação de nódulos e contratura levando a flexão dos dedos da mão²⁸. A contratura de Dupuytren é encontrada em 16 a 42% dos pacientes diabéticos, guardando relação com a idade e duração do diabetes^{28,29}. Já os níveis de insulina, sexo do paciente, concentração de hemoglobina glicosilada e severidade do diabetes não apresentam correlação com esta manifestação^{4,2}.

Acredita-se atualmente que a origem do Dupuytren seja auto-imune, mediada por células T, associada ao diabetes mellitus¹. Outros atribuem a produção excessiva de colágeno ao estímulo de miofibroblastos em resposta a isquemia microvascular ocasionada pelo diabetes⁵. Apesar disso, ainda não se sabe o efeito do controle do diabetes no desenvolvimento da contratura².

Em muitos pacientes a apresentação inicial é apenas uma tumefação nas juntas, com presença de nódulos e pele enrijecida sem contratura dos dedos¹. O acometimento preferencial da contratura envolve a porção ulnar das mãos, afetando os 4º. e 5º. dedos¹, sendo freqüente a associação com retinopatia diabética². (Figura 4).



FIGURA 4- Contratura de Dupuytren

O tratamento é feito com estiramento passivo dos dedos através de tratamento fisioterápico. Em casos mais severos, a cirurgia pode ser realizada, mas os índices de recorrência da doença são elevados³⁰.

CAPSULITE ADESIVA DO OMBRO NO DIABETES

A capsulite adesiva é uma causa comum de dor no ombro em pacientes diabéticos²⁸. Um estudo evidenciou que ela aparece em até 58% da população de diabéticos³². A presença de idade avançada, diabetes de longa duração, síndrome da mobilidade articular limitada e contratura de Dupuytren têm sido descritas em associação com a capsulite adesiva do ombro³².

A patogenia ainda não foi completamente desvendada³. Acredita-se que o diabetes induza fibrose através de alterações de características proliferativas dos fibroblastos e do aumento da expressão de citocinas, causando mais inflamação e conseqüente fibrose³.

A apresentação da doença envolve espessamento da cápsula articular com aderências na cabeça do úmero, severa redução no volume da articulação glenoumeral e presença de ombro rígido¹. Inchaço difuso, eritema, aumento da sensibilidade e hiperhidrose da mão podem preceder, acompanhar ou aparecer após as alterações do ombro e compreendem a chamada distrofia simpático-reflexa ou síndrome ombro-mão¹.

O tratamento envolve o uso de antiinflamatórios, analgésicos, injeção de corticóide intra-articular e fisioterapia³³.

SÍNDROME DO TÚNEL DO CARPO E DIABETES

A síndrome do túnel do carpo é um distúrbio doloroso causado por compressão do nervo mediano entre o ligamento carpal e outras estruturas do túnel do carpo no punho²⁷. O distúrbio parece ser causado pela neuropatia diabética e envolve tanto o nervo mediano quanto o nervo ulnar, causando atrofia dos músculos tenares e hipotenares e contraturas das articulações metacarpofalangianas e interfalangianas proximais em casos mais avançados¹.

A doença é caracterizada por parestesias no 2º, 3º dedos e metade do 4º dedo¹, sendo que a dor piora pela manhã ou após exercícios que envolvem o punho²⁹. Estudos revelam que a doença está associada com a duração do diabetes, mas não com o controle metabólico, nefropatia ou retinopatia²⁸.

O tratamento inclui uso de talas nos punhos, abstinência de atividades que envolvam o túnel do carpo, uso de antiinflamatórios não-hormonais e analgésicos, diuréticos, infiltração local com corticóide³⁰. Em casos mais severos está indicado o tratamento cirúrgico³⁰.

TENOSSINOVITE DOS FLEXORES E DIABETES

A tenossinovite dos flexores no diabetes é caracterizada por formação de nódulos palpáveis e espessamento localizado da bainha ou tendão dos flexores, acompanhados por fenômeno de aprisionamento²⁷. Aproximadamente 1/3 das tenossinovites dos flexores em adultos está relacionada com diabetes mellitus, sendo mais freqüente em mulheres¹.

É causada por anormalidades do colágeno induzidas pelo diabetes mellitus e não se correlaciona com o controle metabólico, mas sim com a duração do diabetes²⁷.

As manifestações clínicas envolvem fibrose proliferativa da bainha do tendão resultando em edema distal, dor e crepitação ao movimento e aprisionamento dos tendões em flexão ou extensão¹.

Injeção local de corticóide pode ajudar no tratamento³⁴, embora alguns estudos comprovem que seja ine-





Skare e Wolf

fetiva¹. Casos mais severos requerem cirurgia para liberação da bainha do tendão³⁵.

CONCLUSÃO

As manifestações músculo-esqueléticas do diabetes mellitus ainda não são tão bem reconhecidas quanto as cardiovasculares, renais, neurológicas e oftálmicas. Apesar disso, vários estudos têm revelado a gravidade das alterações reumatológicas, as quais podem ser debilitantes e comprometer severamente a qualidade de vida dos indivíduos. Cabe, portanto, ao clínico, estar atento a estas complicações, para o seu reconhecimento precoce e tratamento adequado.

Referências

- 1 - ROSENBLOOM, AL; SILVERSTEIN, JH: Connective tissue and joint disease in diabetes mellitus. **Endocrinol Metab Clin North Am**. 1996 Jun, 25(2): 473-481.
- 2 - PAL, B et al: Association of limited joint mobility with Dupuytren's contracture in diabetes mellitus. **J Rheumatol**. 1987, 14(3):582-585.
- 3 - CAGLIERO, E; APRUZZESE, W.; PERLMUTTER, GS et al: Musculoskeletal disorders of the hand and shoulder in patients with diabetes mellitus. **Am J Med** 2002 Apr 15, 112 :487-493.
- 4 - FORGÁCS, SS. Diabetes mellitus. In: KLIPELL, JH; DIEPPE, PA. **Rheumatology**. 2 ed. London: Mosby, 1999, v.2, section 8 23:1-6.
- 5 - KELLEY, WN. Arthropathies associated with endocrine disorders. In: KELLEY, WN et al. **Textbook of Rheumatology**, 5 ed. USA: W.B. Saunders Company, 1997, p. 1500-1501.
- 6 - HORN, CA; BRADLEY JD; BRANDT, KD et al : Impairment of osteophyte formation in hyperglycemic patients with type 2 diabetes mellitus and knee osteoarthritis. **Arthritis Rheum** 1992 Mar, 35(3): 336-341.
- 7 - FORGACS, SS: Diabetes mellitus and rheumatic disease. **Clin Rheum Disease**. 1986 Dec, 12(3):729-83.
- 8 - HOCHBERG, MC. Epidemiology of osteoarthritis: Current concepts and new insights. **J Rheumatol** 1991, 18 (27):4.
- 9 - HORDON, L D. Diabetic neuropathic arthropathy. In Rose, B. **Up to Date**. versão 11.2; 2003 Apr.
- 10 - GIURINI, JN; CHRZAN, JS; GIBBONS, GW et al: Charcot's disease in diabetic patients. Correct diagnosis can prevent progressive deformity. **Postgrad Medicine**. 1991 Mar, 89 (4):163.
- 11 - BROWER, AC; ALLMAN, RM. Pathogenesis of the neurotrophic joint; neurotraumatic vs. neurovascular. **Radiology**. 1981 May, 139 (2):349-54.
- 12 - SINHA, SB; MUNICHOODAPPA, CS; KOZAK, FP: Neuroarthropathy (Charcot's joints) in diabetes mellitus; Clinical study of 101 cases. **Medicine (Baltimore)**. 1972, 51:191.
- 13 - SLOWMAN-KOVACS, SD; BRAUNSTEIN, EM; BRANDT, KD: Rapidly progressive Charcot arthropathy following minor joint trauma in patients with diabetic neuropathy. **Arthritis Rheum**. 1990 Mar, 33 (3) :412-7.
- 14 - SELBY, PL; YOUNG, MJ; BOULTON, AJ: Bisphosphonates: A new treatment for diabetic Charcot neuroarthropathy? **Diabet Med**. 1994 Jan-Feb, 11 (1): 28-31.
- 15 - JUDE, EB; SELBY, PL; BURGESS, J et al: Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomized controlled trial. **Diabetologia**. 2001 Nov, 44(11):2032-7.
- 16 - BONO, JV; ROGER, DJ; JACOBS, RL: Surgical arthrodesis of the neuropathic foot. A salvage procedure. **Clin Orthoped**. 1993 Nov, 296:14-20.
- 17 - ARKKILA, PET; KANTOLA, IM; VIKARI, JSA: Limited joint mobility in type 1 diabetic patients: Correlation to other diabetic complications. **J Intern Med**. 1994 Aug, 236 (2) :215 – 23.
- 18 - EADINGTON, DW; PATRICK, AW; FRIER, BM: Association between connective tissue changes and smoking habit in type 2 diabetes and in non diabetic humans. **Diabetes Res Clin Pract** 1991 Feb, 11 (2) :121 - 5.
- 19 - SILVERSTEIN, JH; GORDON, G; POLLOCK, BH et al: Long-term glycemic control influences the onset of limited joint mobility in type 1 diabetes. **J Pediatr** 1998 Jun, 132 (6) :944 -7.
- 20 - GAMSTEDT, A; HOLM-GLAD, J; OHLSONEG, SM: Hand abnormalities are strongly associated with the duration of diabetes mellitus. **J Intern Med**. 1993 Aug, 234 (2) :189 – 93.
- 21 - GARG, SK, CHASE, HP; MARSHALL, G et al: Limited joint mobility in subjects with insulin dependent diabetes mellitus: Relationship with eye and kidney complications. **Arch Dis Child** 1992 Jan, 67 (1):96-9.
- 22 - SCHULTE, L; ROBERTS, MS; ZIMMERMAN, C et al: A quantitative assessment of limited joint mobility in patients with diabetes. **Arthritis Rheum** 1993 Oct, 36 (10):1429-43.
- 23 - AKANJI, AO; BELLA, AF; OSOTIMEHIN, BO: Cheiroarthropathy and long term diabetic complications in Nigerians. **Ann Rheum Dis** 1990 Jan, 49 (1) :28-30.
- 24 - HORDON, LD: Limited joint mobility in diabetes mellitus. In Rose, B **Up to Date** 11.2. 2003 Apr.
- 25 - KAPOOR, A; SIBITT, WL Jr: Contractures in diabetes mellitus: The syndrome of limited joint mobility. **Semin Arthritis Rheum**. 1989 Feb, 18 (3) :168-80.
- 26 - DUFFIN, AC; DONAGHUE, KC; POTTER, M et al: Limited joint mobility in the hands and feet of adolescents with Type 1 diabetes mellitus. **Diabet Med**. 1999 Feb, 16 (2) :125 - 30.
- 27 - HORDON, LD: Musculoskeletal complications in diabetes mellitus. In rose, B. **Up to Date** 11.2. 2003 Apr.
- 28 - GAMSTEDT, A; HOLM-GLAD, J; OHLSON, CG et al: Hand abnormalities are strongly associated with the duration of diabetes mellitus. **J Intern Med** 1993 Aug, 234 (2):189-93.
- 29 - NOBLE, J; HEATHCOTE, JG; COHEN, H: Diabetes mellitus in the aetiology of Dupuytren's disease. **J Bone Joint Surg Br**. 1984 May, 66 (3) :322-5.
- 30 - SKARE, TL. Reumatismo de partes moles. In SKARE, TL. **Reumatologia Princípios e Prática** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999, p. 236-241.
- 31 - MOREN-HYBBINETTE, I; MORITZ, U; SCHERSTEN, B: The clinical picture of the painful diabetic shoulder – natural history, social consequences and analysis of concomitant hand syndrome. **Acta Med Scand**. 1987, 221 (1) :73-82.
- 32 - BALCI, N; BALCI, MK; TUZUNER, S: Shoulder adhesive capsulitis and shoulder range of motion in type II diabetes mellitus: association with diabetic complications. **J Diabetes Complications**. 1999 May-Jun, 13 (3) :135-140.
- 33 - SKARE, TL. Dor cervical e cervicobraquialgia. In SKARE, TL. **Reumatologia Princípios e Prática** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999, p. 231.
- 34 - KAPOOR, A; SIBITT, WL Jr: Contractures in diabetes mellitus: The syndrome of limited joint mobility. **Semin Arthritis Rheum** 1989 Feb, 18 (3) :168-80.
- 35 - YOSIPOVITCH, G; YOSIPOVITCH, Z; KARP, M et al: Trigger finger in young patients with insulin dependent diabetes. **J Rheumatol** 1990 Jul, 17 (7) : 951.

Recebido em 02-02-2005
Aceito em 14-02-2005





ARTIGO ORIGINAL

EDUCAÇÃO EM DIABETES

ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE CONTROLE DO DIABETES E QUALIDADE DE VIDA EM UM GRUPO DE PACIENTES DO PROJETO DOCE

¹MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA

²ANDRÉ F PICCOLLOMINI

³MARIA AUGUSTA K ZELLA

⁴ALEXANDRE KARAN J MOUSFI

⁵ANA PAULA DERGHAM

⁶CÍNTIA S MACHADO

⁷FABIANA M FERNANDES

⁸ESTUDO PROJETO DOCE

⁹ANA LÚCIA FEDALTO

Descritores: Diabetes Mellitus, Qualidade de Vida, Hemoglobina A Glicosilada
Key words: Diabetes Mellitus, Quality of Life, Hemoglobin A Glycosylated

Resumo

Objetivo: Analisar a relação entre qualidade de vida (QV) e controle do diabetes, utilizando como parâmetro a avaliação da hemoglobina glicosilada, nos anos de 2000, 2003 e 2004, em um grupo de pacientes do Projeto DOCE[®] (Diabetes Objetivando Controle e Educação).

Métodos: Foram analisados 22 pacientes diabéticos, 13 mulheres e 9 homens. A idade média foi de 40,9±20,3 anos e o tempo médio de doença foi de 14,1±10 em 2003 e de 16,4±10,56 anos em 2004. Um questionário de avaliação de QV foi aplicado em 2003 e 2004 nos mesmos pacientes. Constava de 13 questões com escore total variando de -13 a +13. Foram dosadas as hemoglobinas glicosiladas (HbA1c) antes do início do projeto (2000) e durante o mesmo (2003 e 2004).

Resultados: Obteve-se no primeiro questionário uma média de escores de -5,26 e no segundo, -3,8 (p=0,08). A média das HbA1c antes do projeto foi de 10,9±1,3 % e, em 2003, 8,8±1,29 % (p<0,0000). Quando se comparou a HbA1c média de entrada com a de 2004 (8,3±1,4 %) obteve-se p<0,00000. Ao se comparar às médias da HbA1c mantidas durante a estadia no projeto, não se observou diferença significativa (p=0,1).

Conclusão: Houve melhora no controle do diabetes, entretanto, não o suficiente para melhorar a QV dos pacientes diabéticos. **Endocrinol. diabetes clin exp 2005;2: 372 - 378.**

Abstract

Objective: To analyse the relation between quality of life (QL) and diabetes control, using glycated hemoglobin (HbA1c) dosage like parameter, in 2000, 2003 and 2004, in a group of patients from "Projeto DOCE[®]" study.

Methods: Twenty-two diabetics patients were analysed, 13 men and 9 women. The mean age was 40,9±20,3 years and the mean disease duration was 14,1±10 in 2003 and 16,4±10,56 in 2004. A questionnaire of evaluation of QL was applied in 2003 and 2004 in the same patients. It has 13 questions with total score varying from -13 to +13.

HbA1c was dosed before the start of study (2000) and during it (2003 and 2004).

Results: In the first questionnaire was obtained a mean score of -5,26 and in the second, -3,8 (p=0,08). The mean HbA1c in 2000 was 10,9±1,3 % and, in 2003, 8,8±1,29 % (p<0,0001). The comparison between initial mean HbA1c with mean HbA1c in 2004 (8,3±1,4 %) was significative (p<0,0001). Comparing the mean HbA1c maintained during the study, no significative difference was observed (p=0,1).

Conclusion: The diabetes control was improved during study, however not sufficiently to improve the QL.

Endocrinol. diabetes clin exp 2005;2: 372 - 378.

INTRODUÇÃO

Os resultados mostrados no estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) para diabetes tipo 1 e no United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), para diabetes tipo 2, mostram a necessidade de se investir cada vez mais em programas de educação e conhecimento em diabetes, a fim de diminuir a incidência das manifestações crônicas que matam ou invalidam o paciente diabético^{3,4}. O CDC (Centers for Disease Control)³¹ mostrou que o diabetes é a sexta causa de morte nos Estados Unidos. Acredita-se, no entanto, que a doença como causa de morte, possa estar subestimada, devido a inacurácia em relatar-se a causa básica de morte nos atestados de óbito. Roglic et al³² utilizando um modelo empregado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), estimaram que no ano 2000, 6% das mortes ocorridas no mundo inteiro foram devidas ao Diabetes. Nos Estados Unidos e Canadá 9% do total de óbitos resultaram do Diabetes o que corresponde a um indivíduo em cada cinco com idade entre 35 a 64 anos. De acordo com estes dados o Diabetes foi no ano 2000 nos USA e Canadá a terceira causa de morte. Assim, a mortalidade causada pelo Diabetes passou a ser um problema de relevância para os Serviços de Saúde Pública dos países do mundo inteiro. Torna-se urgente que cada país inicie programas de prevenção da doença ou de educação para

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

²Serviço de Nutrição da Universidade Tuiuti do Paraná

³Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Serviço de Nutrição da Universidade Tuiuti do Paraná, Serviço de Oftalmologia da Universidade Federal do Paraná, Serviço de Diabetes do Instituto de Endocrinologia de Maringá

⁴Psicóloga Pesquisadora do Projeto Doce.

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





retardar os efeitos deletérios de suas complicações crônicas^{31,32}.

O diabetes *mellitus* caracteriza-se por ser uma doença crônica que cursa com manifestações graves, como retinopatia, neuropatia, nefropatia, além da associação com doenças cardiovasculares, tornando-se um sério risco para depressão^{10,13}. O conhecimento dos pacientes do curso da doença leva-os a alterações psicossociais que influenciam no controle do diabetes culminando em um ciclo vicioso –doença – medo da morte – qualidade de vida comprometida^{5,6,9,13}. Há muito tempo sabe-se da importância do controle das glicemias para a prevenção das micro e macroangiopatias diabéticas^{3,4}. Existe, no entanto, uma co-dependência entre a manutenção do estado físico saudável e a qualidade de vida (QV). Ambas estão tão interligadas que é difícil defini-las separadamente¹⁴. A qualidade de vida de um indivíduo é obtida pelo estado de saúde de seu corpo e de sua mente. O controle metabólico é alcançado pela normalização de hemoglobina glicosilada, através de múltiplas picadas/dia para a insulinização e controle das glicemias. Portanto estar com o diabetes compensado é um trabalho árduo que exige disciplina, que por sua vez, só existe diante de educação e conhecimento^{3,12}.

Este estudo objetiva analisar a relação entre qualidade de vida e controle do diabetes, utilizando como parâmetro a avaliação da hemoglobina glicosilada, no ano de 2003 e 2004, em um grupo de pacientes do projeto DOCE® (Diabetes Objetivando Controle e Educação).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 22 pacientes diabéticos, 13 do sexo feminino (F) e 9 masculinos (M). através de um questionário de avaliação de qualidade de vida (QV) para definir o perfil dos pacientes em acompanhamento no DOCE (Programa de Educação e Conhecimento em Diabetes, aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba) e a relação entre o controle do diabetes e o seu impacto na QV.

Os critérios de inclusão utilizados neste trabalho foram:

- Uso de insulina (em programa intensivo de insulinização com no mínimo, três picadas por dia);
- Assiduidade ao projeto DOCE em todas as reuniões mensais de educação e controle em diabetes;
- Ausência de episódios graves de hipoglicemia no período de 2 anos;
- Sem episódios de internamento por cetoacidose diabética;
- Ausência de qualquer doença debilitante associada;
- Ausência de diagnóstico, ou em tratamento de depressão.

A presença de manifestações crônicas do diabetes não foi considerada critério de exclusão desde que estivessem clinicamente controladas.

Desde 2000, os pacientes foram orientados pelo estudo DOCE através de um esquema de insulinização intensiva, personalizada conforme a sensibilidade à insulina e sua quantificação: 1 unidade para cada 10-15g de carboidratos (CHO). Avaliou-se ainda o HbA1c antes e depois de implantado o Estudo Doce pela média de 12-16 HbA1c nos 4 anos, sendo considerado um bom controle

HbA1c < 7% (medida pelo método de cromatografia líquida) Os mesmos 22 pacientes foram submetidos a um questionário (anos 2003 e 2004) composto de 13 questões, adaptadas do questionário ADQOL-13 (Audit Diabetes Quality of Life), proposto por Bradley et al (UK)^{1,2}, para avaliação da qualidade de vida. O exame proposto variou com escores de -13 a +13. Os parâmetros relacionados com a qualidade de vida dos pacientes diabéticos foram: HbA1c, idade, tempo de doença e sexo.

Foi realizada uma análise descritiva dos dados coletados com o objetivo de se obter um perfil do grupo. Nesta etapa foram construídas tabelas de frequência e calculadas medidas descritivas e em seguida, tabelas de contingência, com o objetivo de se verificar a associação entre pares de variáveis. Para verificação do efeito do programa na redução do HbA1c realizou-se o Teste t para amostras dependentes.

ADQoL

AUDIT OF DIABETES DEPENDENT QUALITY OF LIFE

“SE EU NÃO TIVESSE DIABETES... PODERIA SER...”

- 1- Minha oportunidade no emprego ou minha carreira seria...**
 MELHOR IGUAL PIOR
- 2- Minha vida social seria...**
 MELHOR IGUAL PIOR
- 3- Meu relacionamento familiar seria...**
 MELHOR IGUAL PIOR
- 4- Meu relacionamento com meu(minha) esposo(a) ou namorado(a) seria...**
 MELHOR IGUAL PIOR
- 5- Meu relacionamento com meus(minhas) amigos(as) seria...**
 MELHOR IGUAL PIOR
- 6- Se não fosse diabético investiria em algum outro tipo de hobby e este seria...**
 MELHOR IGUAL PIOR
- 7- Se não fosse diabético poderia viajar mais...**
 SIM NÃO IGUAL
- 8- Se não fosse diabético o meu futuro seria...**
 MELHOR IGUAL PIOR
- 9- Se não fosse diabético o futuro de minha família seria...**
 MELHOR IGUAL PIOR
- 10- Se não fosse diabético as minhas motivações de vida seriam...**
 MELHORES IGUAIS PIORES
- 11- Quanto às atividades físicas, se não tivesse diabetes seriam...**
 MELHORES IGUAIS PIORES
- 12- Quanto ao prazer de comer, se não fosse diabético seria...**
 MAIOR IGUAL MENOR
- 13- Outras exigências de vida seriam...**
 MELHORES IGUAIS PIORES





Resultados

A média de idade foi de 40.9 anos \pm 20.3, tempo de doença de 14.1 anos \pm 10.0 em **2003** e 16,4 \pm 10,5, em **2004**. A HbA1c de 2000 foi de 10.9 \pm 1.3 % e, com 2 anos de programa, foi de 8.8 \pm 1.2%

MEDIDAS DESCRITIVAS EM 2003

VARIÁVEIS	N	Média	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão
IDADE	22	38,4	6	74	18,9
TEMPO DE DOENÇA	22	14,1	1	38	10,05
HBA1C_ANTES	22	10,9	8,3	13,9	1,38
HBA1C_DEPOIS	22	8,8	7	11,4	1,29
SCORE	22	-5,26	-12	4	3,53

MEDIDAS DESCRITIVAS EM 2004

VARIÁVEIS	N	Média	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão
IDADE	22	40,95	8	76	20,32
TEMPO DE DOENÇA	22	16,41	2	40	10,56
HBA1C_ANTES	22	10,93	8,3	13,9	1,38
HBA1C_DEPOIS	22	8,3	6,7	9,7	1,4
SCORE	22	-3,8	-11	3	3,59

SEXO DOS PACIENTES - 2003

SEXO	Frequência	%
FEMININO	13	59,09
MASCULINO	9	40,95
TOTAL	22	100

SEXO DOS PACIENTES - 2004

SEXO	Frequência	%
FEMININO	13	59,09
MASCULINO	9	40,95
TOTAL	22	100

Pontuação para avaliação de qualidade de vida **2003**:

Em relação ao escore de QV: 26.09 % obtiveram -5, 8.7%. 86% responderam que a doença piorou a QV.

DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DO SCORE DE QUALIDADE - 2003

SCORE	Frequência	%
-12	1	4,35
-11	1	4,35
-10	1	4,35
-9	1	4,35
-7	2	8,70
-6	4	17,39
-5	5	26,09
-4	3	13,04
-3	1	4,35
0	2	8,70
4	1	4,35
TOTAL	23	100

Pontuação para qualidade de vida **2004**:

A média de scores em 2004 foi de -3,8 (p=0,08). Sendo que QV obtida pelo QoL foi de em 77% (piora QV).

DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DO SCORE DE QUALIDADE - 2004

SCORE	Frequência	%
-11	2	9,10
-9	1	4,55
-7	1	4,55
-6	3	13,65
-4	4	18,20
-3	3	13,65
-2	3	13,65
0	4	18,20
3	1	4,55
TOTAL	22	100

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES - 2003

AVALIAÇÃO	Frequência	%
O DIABETES PIOROU A MINHA VIDA	19	86,96
NADA MUDOU	2	8,70
MELHOROU A MINHA VIDA	1	4,55
TOTAL	22	100

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES - 2004

AVALIAÇÃO	Frequência	%
O DIABETES PIOROU A MINHA VIDA	17	77,35
NADA MUDOU	4	18,20
MELHOROU A MINHA VIDA	1	4,55
TOTAL	22	100

Obteve-se no primeiro questionário uma média de escores de -5,26 e no segundo, -3,8 (p=0,08). Através da análise dos dados constatou-se que em 86% dos pacientes a doença piorava sua QV em 2003, e em 77% no ano de 2004. Em relação ao controle clínico do diabetes: A HbA1c de entrada foi de 10.97% . A média de 12 a 16 dosagens de HbA1c, nos 4 anos de estudo, foi de 8.3% (p<0,0001). Quando comparou-se a HbA1c média de entrada(10,9 \pm 1.3) com a de 2003(8,8 \pm 1.2) e com a de 2004 (8,3 \pm 1,4 %) obteve-se p<0,00000009 para ambos (2003-2004)

PERFIL DOS PACIENTES DE ACORDO COM SEU ESCORE DE QUALIDADE DE VIDA - 2003

SCORE	IDADE		TEMPO DE DOENÇA		HBA1C_ANTES		HBA1C_DEPOIS	
	Médias	Desvio Padrão	Médias	Desvio Padrão	Médias	Desvio Padrão	Médias	Desvio Padrão
NEGATIVO	39,1	18,87	14,35	10,12	11,21	1,27	9,04	1,24
ZERO	35	32,53	6,5	6,36	8,8	0,00	7,1	0,14
POSITIVO	32	0	25	0	10,1	0	8,2	0
TOTAL	38,43	18,94	14,13	10,05	10,97	1,38	8,83	1,29

PERFIL DOS PACIENTES DE ACORDO COM SEU ESCORE DE QUALIDADE DE VIDA - 2004

SCORE	IDADE		TEMPO DE DOENÇA		HBA1C_ANTES		HBA1C_DEPOIS	
	Médias	Desvio Padrão	Médias	Desvio Padrão	Médias	Desvio Padrão	Médias	Desvio Padrão
NEGATIVO	38	20	16	11	11,10	1,46	8,88	1,36
ZERO	58	8	19	7	10,50	1,36	8,80	1,43
POSITIVO	20	0	8	0	10,10	0	8,20	0
TOTAL	40,95	20,32	16,41	10,56	10,957	1,40	8,83	1,32

Sexo & QV:

Quando verificamos a qualidade de vida em relação ao sexo, cerca de 65% do pacientes femininos tiveram escores negativos contra 35% do sexo masculino em

2003. No ano 2004 a qualidade de vida em relação ao sexo nada mudou em escores negativos: 64.8% para o feminino contra 35.2% do sexo masculino

ASSOCIAÇÃO ENTRE OS ESCORES DE QUALIDADE DE VIDA E SEXO - 2003

SEXO	NEGATIVO	ZERO	POSITIVO	TOTAL
FEMININO	12	1	0	13
%	65,00%	50,00%	0,00%	
MASCULINO	7	1	1	9
%	35,00%	50,00%	100,00%	
TOTAL	20	1	1	22

ASSOCIAÇÃO ENTRE OS ESCORES DE QUALIDADE DE VIDA E SEXO - 2004

SEXO	NEGATIVO	ZERO	POSITIVO	TOTAL
FEMININO	11	2	0	13
%	64,68%	50,00%	0,00%	
MASCULINO	7	2	1	9
%	35,28%	50,00%	100,00%	
TOTAL	17	4	1	22

DISCUSSÃO

Projetos de educação e conhecimento sobre o diabetes são imprescindíveis quando se procura um elo comum entre controle do diabetes e sua relação com qualidade de vida^{3,14,19}. O DCCT (*Diabetes Control of Complications Trial*) demonstrou que pacientes em uso de insulina e controle estrito dos níveis glicêmicos podem reduzir a incidência da progressão das complicações microvasculares de 27% a 76%^{3,10}. Chegou-se também praticamente as mesmas conclusões com o relato do UKPDS⁴ (*United Kingdom Prospective Study*) de que é necessário a manutenção da hemoglobina glicosilada em valores <7.0%^{3,4,6,25,27}. Pouco se sabe da aplicabilidade do encontro destes estudos na diminuição da incidência das manifestações crônicas e concomitante, na qualidade de vida em outros tipos de populações²⁶.

Todo paciente submetido a um controle estrito passa por situações que contribuem para a diminuição de qualidade de vida^{12,29}. A mensuração de 4 glicemias/dia, insulinação de no mínimo 4 picadas/dia, contagem de carboidratos, manutenção de exercícios físicos, além das intercorrências do tratamento como o ganho de peso e hipoglicemia, tornam a união entre controle da doença e qualidade de vida cada vez mais difícil^{28,29}.

Assim, a melhor forma de trabalhar com um grupo de pacientes diabéticos em uso de insulina é através de programas de educação multidisciplinares^{6,11}. A intervenção psicológica aliada ao conhecimento sobre a doença, os glicotestes, a contagem de carboidratos, melhoraram a relação do paciente com o diabetes. Inicialmente ao adquirirem conhecimento, os pacientes, controlam melhor suas glicemias, reduzindo o estresse em relação ao medo da doença e suas complicações, no entanto, com o passar do tempo, principalmente pela maior incidência de crises hipoglicêmicas, a sensação de bem estar deteriora-se, voltando ao antigo ciclo vicioso^{23,27,28,30}. O ganho de peso por sua vez é um efeito colateral importante que amedronta principalmente as jovens pacientes do sexo feminino^{25,28}.

O tempo de treinamento e convivência com o grupo é muito importante³⁴. O perfeito entendimento da relação entre hemoglobina glicosilada³³ e bom controle, as-

sim como, o reconhecimento de complicações inerentes à compensação do diabetes, como a hipoglicemia, só é alcançado após várias sessões de educação^{29,30,33}. No DPP (*Diabetes Prevention Program*), um grupo de pacientes que foi submetido a um regime de treinamento mais longo, com profissionais educadores em diabetes, teve no prazo de um ano a diminuição da hemoglobina glicosilada de 1,4% em relação aos mantidos por um tempo de 3 meses, cuja diminuição da HbA1c foi de 0.7%^{34,37}. No estudo DOCE, quando os pacientes no período de férias, ficam cerca de 3 meses longe de seus educadores, existiu um importante aumento da HbA1c. Durante os 4 anos, deste estudo, houve uma franca redução da hemoglobina glicosilada, o que não aconteceu com significância estatística no período de 1 ano. Todos os pacientes estudados eram assíduos ao programa de educação, 45% deles não apresentavam complicações crônicas detectadas clínica e/ou laboratorialmente, 55% estavam compensados com medicação, o que leva a crer que existam outros fatores envolvidos na compensação da doença^{36,37}. Outros estudos, como o DPP³⁴, têm encontrado a mesma dificuldade, em atingir com um grupo de pacientes com hemoglobina glicosilada elevada, o alvo desejado (HbA1c <7%) .O DPP, também recomenda que programas educativos que demonstram eficiência, devem ser prescritos para os diabéticos como "dose medicamentosa" e que também devem ser reativados quando o diabético não faz mais a "lição de casa"³⁴.

Qualidade de vida do diabético, portanto, pode ser definida como um conjunto de situações subjetivas, que dependem da interação emocional do indivíduo com a doença somática, suas comorbidades e sua personalidade^{15,16,19,22}. Não bastasse tudo isso, o elo entre doença e QV depende do meio ambiente, família, escola, carreira e sociedade, tornando-se necessária a análise das características clínicas de cada paciente para se estabelecer uma meta de tratamento^{27,29}. A relação conturbada, família, meio ambiente e adolescentes emocionalmente desajustados torna difícil o sucesso do programa de educação nestes jovens^{19,23,24,25,28}. Diabéticos de natureza depressiva ou muito jovens, tornam-se compulsivos na obtenção de normoglicemias, acarretando episódios hipoglicêmicos frequentes o que os faz desanimar de investir em um bom controle. Entende-se, que diante da dependência de tantos fatores, é longo e árduo o trabalho para conseguir QV em diabético, definido como clinicamente compensado^{29,30}.

À maioria dos estudos assim como a própria OMS, para uma concreta avaliação de uma má ou a boa qualidade de vida, em pacientes portadores de doença crônica, necessita de determinadas ferramentas que auxiliem na mensuração de algo tão abstrato como qualidade de vida^{1,2,34}.

Utilizou-se neste estudo um questionário simples^{1,2}, composto de 13 questões, adaptado pelos autores. Do questionário ADQOL-13 (*Audit Diabetes Quality of Life*), proposto por Bradley et al (UK)^{1,2}, para avaliação da qualidade de vida. O exame proposto variou com escores de -13 a +13. O teste foi aplicado por 2 vezes nos mesmos pacientes, pelo mesmo pesquisador (2003-2004). A média de idade, quando foi realizado o último questionário, foi de 40.9 anos, portanto a grande maioria era adulto, caucasiano com condição social mediana e todos com



boa escolaridade. Obteve-se 65% de escore negativo para pacientes femininos, apesar de que 70% delas, principalmente as mais idosas, estar sempre acompanhadas de seus filhos e também por seus maridos. Em 2004 o mesmo se repetiu, com um escore negativo de 64.9% para o mesmo sexo. A resposta à pergunta, se o diabetes teve influência em seu relacionamento marital, foi negativa em todas as pacientes (2003 e 2004).

A pergunta que obteve maior pontuação negativa foi a mais abstrata de todas, relacionando a doença com o futuro; se eu não fosse diabético o meu futuro seria melhor, ou seja, a que poderia traduzir o medo da morte pelas complicações crônicas da doença associadas a predisposição depressiva^{17,20,21}. Assim como 60.8% (2003), 58.89% (2004), responderam que teriam maior motivação de vida, caso não fossem diabéticos, evidenciando novamente a relação depressão e DM^{16,20,21,22}. O meio ambiente e seus preconceitos também contribuíram para a má qualidade de vida do grupo, visto que 60.8% (2003-2004) responderam que se dariam melhor em sua carreira se não tivessem a doença²³

Apesar da amostra ser pequena, notou-se tanto em 2003 como em 2004, que indivíduos mais velhos (média 39.1 anos), tempo de doença intermediário (14.3 anos), com HbA1c mais elevadas no início e no fim do programa foram os que obtiveram maior pontuação para má qualidade de vida. Isto poderia ser explicado pela idade, dificuldade de modificar seus hábitos de vida e desconfiança no futuro^{19,20,21}. Interessante, relatar o caso do paciente J.O, masculino, 52 anos inicialmente com DM2 que insistiu em frequentar o estudo, sendo que em 1 ano houve rápida deterioração da HbA1c, sendo necessária a insulínização. Engenheiro, assíduo às reuniões, tímido, muito dócil, foi o que obteve maior escore para má QV em ambos os anos. Este é um caso típico, onde a "aparência" pode enganar e que a saúde emocional do diabético é importante para o controle da doença. O estresse psicológico tem sido descrito, como um fator de descompensação, em doentes crônicos, e até de mau prognóstico como a depressão em idosos³⁶. Já está comprovado, que a alteração emocional de familiares de crianças no primeiro ano de vida, pode induzir ou mesmo levar a progressão do diabetes auto imune (tipo 1). O aumento da produção de catecolaminas e do cortisol induziriam uma resistência a insulina (IR). A IR é descrita como o provável acelerador da destruição da célula beta (Hipótese do Acelerador), pela indução do aumento de peso ou mesmo pelo aumento dos hormônios contra reguladores que seriam considerados estressantes para uma célula beta já doente. Se isto comprovadamente pode acontecer durante o primeiro ano de vida em crianças filhos de mães estrangeiras, baixa escolaridade e situação econômica, porque não em diabéticos com grande envolvimento emocional?

O estudo *Starr County Burder Health Initiative* tendo em vista que o fator emocional é muito importante no controle do diabetes, desenvolveu um questionário simples e rápido, usado para determinar as escalas de alterações emocionais em indivíduos portadores de diabetes³⁵ e que pode ser aplicado na clínica diária. Portanto, cada vez mais a doença emocional e depressão no diabético devem ser diagnosticadas e tratadas.

Observa-se que todos os 22 pacientes ao entra-

rem no estudo possuíam HbA1c elevada com melhora altamente significativa da média das hemoglobinas após os 4 anos de treinamento no estudo ($p=0,0009$). Portanto, o programa de educação continuada cumpriu o seu intento em relação ao controle do diabetes, como relata a literatura^{3,4}. No entanto, pouco foi melhorado em relação a QV do grupo, sendo que em 2003, 86.9% e 77.3% em 2004 responderam que o diabetes piorou a sua qualidade de vida.

Não houve, entre o ano 2003 e 2004, melhora da HbA1c ($p=0.1$) o que leva a crer que o trabalho a ser desenvolvido está além da compensação clínica, envolvendo um intrincado caminho entre o soma doente e o emocional do diabético²⁵. O que leva os pesquisadores a entender melhor a afirmação de que: "**Nossa prescrição não deve ser entendida como ordens, mas sim como proposições negociáveis**" Alvin 1992

CONCLUSÃO

Houve indiscutível melhora no controle do diabetes, avaliado através da hemoglobina glicosilada ($p<0,0001$), entretanto, não o suficiente para melhorar a QV dos pacientes diabéticos. Por isso, maiores estudos fazem-se necessários.

Referências

- BRADLEY C Ph.D; Professor of Health Psychology in the Department of Psychology at the Royal Hollow University of London. **Letter of agreement** Jan 2000.
- BRADLEY C et al. The Development of an Individualized Questionnaire Measure of Perceived Impact of Diabetes on Quality of Life: the ADDQoL. **Quality of Life Research** 1999;8: 79-81; 1999.
- THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **N Engl J Med** 1993; 329:977
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. POSITION STATEMENT: IMPLICATIONS OF THE UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY. **Diabetes Care** 1999; 22 (Supplement 1): S27-S31.
- TESTA MA et al. Health Economic Benefits and Quality of Life During Improved Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Controlled, Double Blind Trial. **JAMA** 1998;280:1490-1496.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION POSITION STATEMENT: STANDARDS OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS. **Diabetes Care** 1997; 20 (Supplement 1):S5-S13.
- COAST-SENIOR EA et al. Management of patients with type 2 diabetes by pharmacist in primary care clinics. **Ann Pharmacother** 1998;32(6):636.
- TIGGELAAR JM. Protocols for the Treatment of Essential Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus by Pharmacists in Ambulatory Care Clinics. **Drug Intell Clin Pharm** 1987;21:521-29.
- WAGNER EH et al. Effect of Improved Glycemic Control on Health Care Costs and Utilization. **JAMA** 2001;285:182-9.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Diabetes 1996 Vital Statistics**. Alexandria, Va: 3,72,1996.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. POSITION STATEMENT: Tests of Glycemia in Diabetes. **Diabetes Care** 1999; 22 (Supplement 1):S77-S79.
- HARRIS MI. Frequency of Blood Glucose Monitoring in Relation to Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care** 2001;24(6):979-982
- PITAR; FOTAKOPOULOU O; KIOSSEOGLU G; ZAFIRI M; ROIKOU K; SIMOS G; DIDAGGELOS T KARAMITSOS. Depression, quality of life and diabetes mellitus **Hippokratia** 2000; 6 (1):44-47.
- KAPLAN RM; SALLIS JF & PATTERSON TL. Health and human behavior. **New York: McGraw-Hill** 1993.





- 15- COX DJ; GONDER-FREDERICK L; SAUNDERS JT; IN SWEET JJ; RANZEN-SKY RH; TORIAN SM (EDS). Diabetes: Clinical Issues and Management. **Handbook of Clinical Psychology in Medical Settings**. New York: Plenum Press 1991; 474-477.
- 16- RODIN G; VOSHART K. Depression in the medically ill: An overview. **American Journal of Psychiatry** 1986; 143: 696-705.
- 17- PEYROT M; RUBIN RR. Levels and risk of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. **Diabetes Care** 1997; 20: 585-590.
- 18- LUSTMAN PJ; GRIFFITH LS; CLOUSE RE; ALEXANDRIA VA; IN ANDERSON BJ; RUBIN RR (eds.). Recognizing and managing depression in patients with diabetes. Practical Psychology for Diabetes Clinicians: How to deal with the Key Behavioral Issues Faced by Patient and Health Care Teams. **American Diabetes Association** 1996; 143-154.
- 19- MAZZE RS, LUCIDO D, SHAMOON H. Psychological and Social correlates of glycemic control. **Diabetes Care** 1984; 7: 360-366.
- 20- GAVARDAJ; LUSTMAN JP; CLOUSE ER. Prevalence of Depression in Adults With Diabetes: An epidemiological evaluation. **Diabetes Care** 1993; 16: 1167-1178.
- 21- LUSTMAN PJ; GRIFFITH LS; GAVARDAJ; CLOUSE RE. Depression in adults with diabetes. **Diabetes Care** 1992; 15: 1631-1639.
- 22- LUSTMAN PJ; CLOUSE RE; CARNEY RM. Depression and the reporting of diabetes symptoms. **International Journal of Psychiatry Medicine** 1998; 18: 295-303.
- 23- RUBIN RR; PEYROT M. Psychosocial problems in diabetes treatment: impediments to intensive self-care. **Practical Diabetology** 1994; 13: 8-14.
- 24- REY M. Use of lispro insulin and quality of life in adolescents on intensive therapy. **Diabetes Educ** 1999; 25(6): 934-41.
- 25- DAFNE STUDY. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. **BMJ** 2002; 325(7367): 746.
- 26- KAHN R. Conquering Diabetes **A Report of the Congressionally-Established Diabetes Research Working Group**, 1999.
- 27- GREY M; BOLAND E; DAVIDSON M; TAMBORLANE W. Coping skills training for youth with diabetes-mellitus has long-lasting effects on metabolic control and quality of life. **J Pediatr** 2000; 137: 107-13.
- 28- ROSE M; FLIEGE H; HILDEBRANDT M; SCHIROP T; KLAPP F. The Network of Psychological Variables in Patients With Diabetes and Their Importance for Quality of Life and Metabolic Control. **Diabetes Care** 2002; 25: 35-42.
- 29- DCCT RESEARCH GROUP. Reliability and validity of a diabetes quality of life measure for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). **Diabetes Care** 1998; 11: 725-732.
- 30- TRENTO M; PASSERA P; TOMALINO M; BAJARDI M; POMERO F; ALLIONE A et al. Group Visits Improve Metabolic Control in Type 2 Diabetes A 2-year follow-up. **Diabetes Care** 2001; 24: 995-1000.
- 31- ARIAS E; ANDERSON RN; KUNG H; MURPHY S; KOCHANECK KD. Deaths: Final data for 2001. National Vital Statistics Reports. **National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention** 2003; 35: 1-116.
- 32- ROGLIC G; UNWIN NC; BENNETT P. Mortality from diabetes mellitus realistic estimates for the year 2000. **Diabetes**. 2004; 53(suppl 2):9 Abstract 34-LB.
- 33- HEISLER M; JOHN DP; SENCER M; KIEFFER E; VIJAN S. The Relationship Between Knowledge of Recent HbA1c Values and Diabetes Care Understanding and Self-Management **Diabetes Care** 2005; 28: 816-822.
- 34- THE DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP. Depression Symptoms and Antidepressant Medicine Use in Diabetes Prevention Program Participants. **Diabetes Care** 2005; 28: 830-837.
- 35- BROWNAS; BLOZISAS; KOUZEKANANI K; GARCIAAA; WINCHELL M; HANIS CL. Dosage Effects of Diabetes Self-Management Education for Mexican Americans The Starr County Border Health Initiative. **Diabetes Care** 2005; 28: 527-532.
- 36- THERNLUND GM; DAHLQUIST G; HANSSON K; PADGETT DA; GLASER R. How stress influences the immuneresponse (Review). **Trends Immunol** 2003; 24: 444-448.
- 37- SEPAA; WAHLBERG J; VAARALA O; FRODIA; LUDVIGSSON J. Psychological Stress May Induce Diabetes-Related Autoimmunity in Infancy. **Diabetes Care** 2005; 28: 290-295.

Recebido em 13-12-2004

Revisado em 06-01-2005

Aceito em 20-01-2005



NORMAS DE PUBLICAÇÃO

- 01** Serão publicados artigos originais, notas prévias, relatórios, artigos de revisão e de atualização em, língua portuguesa ou inglesa, devendo a ortografia portuguesa seguir a oficial. Poderão ser republicados artigos em condições especiais.
- 02** Os trabalhos em língua portuguesa devem vir acompanhados, pelo menos, por um título, unitermos e um resumo em língua inglesa para fins de cadastramento internacional. Resumos em outras línguas poderão ser anexados também, a critério do autor.
- 03** Os trabalhos recebidos pelo Editor serão analisados com a Assessoria do Conselho Editorial. Pequenas alterações de "copy desk" poderão ser efetivadas com a finalidade de padronizar os artigos, sem importarem em mudanças substanciais em relação ao texto original.
- 04** Os trabalhos devem ser encaminhados em disquetes e em duas vias impressas. O texto deve vir digitado em laudas contendo de 20 a 24 linhas e linhas com 70 a 75 espaços, com o objetivo de permitir à diagramação o cálculo do espaço necessário para cada artigo.
O processador de texto utilizado deve ser qualquer programa compatível com Windows (Word, Write etc.). Deve ser assinalado no disquete qual o programa empregado e o nome do arquivo correspondente ao trabalho.
- 05** O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:
- título (com tradução para o inglês);
 - nome completo dos autores;
 - citação do local (endereço completo) onde fora realizado o trabalho;
 - títulos completos dos autores;
 - unitermos (ou "palavras-chave") em português e inglês;
 - resumo do trabalho em português, sem exceder um limite de 250 palavras;
 - introdução;
 - material ou casuística e método ou descrição do caso;
 - resultados;
 - discussão e/ou comentários (quando couber);
 - conclusões (quando couber);
 - summary (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo, não excedendo 250 palavras;
 - referências bibliográficas (como citados a seguir no item 08) em ordem alfabética;
 - as ilustrações anexas devem seguir regulamentação apropriada, descrita no item 07.
- 06** Caberá ao Editor julgar textos demasiadamente longos, suprimindo - na medida do possível e sem cortar trechos essenciais à compreensão - termos, frases e parágrafos dispensáveis ao correto entendimento do assunto. O mesmo se aplica às tabelas excessivamente extensas, que possam ser consideradas parcial ou totalmente dispensáveis.
Em trabalhos prospectivos, envolvendo seres humanos, é considerada fundamental a aprovação prévia por um Comitê de Ética, devendo o trabalho seguir as recomendações da Declaração de Helsinki. Os pacientes devem ter concordado com sua participação no estudo.
- 07** Ilustrações: constam de figuras e gráficos, referidos em números arábicos (exemplo: Fig. 3, Gráfico 7), sob a forma de desenhos a nanquim, fotografias ou traçados (ECG etc.). Quando possível deverão ser enviadas em forma original. Somente serão aceitas as ilustrações que permitirem boa reprodução. Não devem ser coladas no meio do texto do artigo e sim em folhas anexas com as respectivas legendas datilografadas na parte inferior da mesma (uma folha para cada ilustração). Deve tomar-se o cuidado de numerar cada ilustração no verso da mesma e indicar o correto lugar onde deve ser 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 da World List of Scientific Periodicals (Buterwoths, Londres, 4ª edição, 1963-65), seguindo-se o número do volume, páginas inicial e final e ano. Quando se tratar de livro, deverão ser indicados o autor, título do livro (em itálico ou negrito), tradutor, firma editora, cidade em que foi publicado, volume, número da edição, ano de impressão, páginas inicial e final. Em se tratando de capítulo de livro, devem constar: nome do autor do capítulo, título do capítulo, seguido da palavra latina *in*, nome do autor da obra, título do livro e demais indicações referidas acima.
Exemplo de citação de trabalho publicado livro:
SKARE, T.L. **Reumatologia**: Princípios e Práticas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999; 260-262
Capítulo de Livro: RUCH, T.C. Somatic Sensation. In RUCH T.C et al **Neurophysiology**. Philadelphia Saunders 1963 ;330-332
Artigo de Periódico: GRUESSNER R.W.G, SUTHERLAND D.E.R, NAJARIAN J.S, et al. Solitary pancreas transplantation for non uremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. **Transplantation** 1997; 64: 1572-77.
- 09** Os nomes de medicamentos citados no texto (nomes de fantasia, oficiais, patenteados, químicos e siglas de pesquisa) devem obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde, segundo normas resumidas por KOROLKOVAS, A. - Nomenclatura Editorial Normativa - Nomes de fármacos (Drug Nomenclature). Rev. Bras. Clin. Terap. 5: 1976 (fevereiro).
- 10** Os autores receberão dez exemplares da edição em que seu trabalho foi publicado (a título de separatas), que lhe serão enviados diretamente ao local em que o trabalho fora realizado. Separatas deverão ser encomendadas e previamente combinadas com a Direção Comercial.
- 11** Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor.
Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de 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. Deverá ser sempre indicada a fonte obtida de recursos.
- 12** Será dada prioridade absoluta na publicação dos artigos e/ou notas que versarem sobre assuntos direta ou indiretamente relacionados à finalidade básica da **Revista Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental**.



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DE MEDICINA DO PARANÁ

PROJETO DOCE

DIABETES OBJETIVANDO
CONTROLE E EDUCAÇÃO

MANEJO PRÁTICO DO
DIABETES



UNIDADE DE DIABETES
HOSPITAL - DIA



GEED

GRUPO DE ESTUDOS EM ENDOCRINOLOGIA
E DIABETES

