

ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 13 - NÚMERO 2

OUTUBRO/NOVEMBRO/DEZEMBRO/2012



**Pesquisa no Brasil
Qual será o nosso futuro?**

Janumet®

(Fosfato de sitagliptina/
cloridrato de metformina), MSD

Superando barreiras. Atingindo metas.¹⁻³

- Desde o início para pacientes com DM2¹ não controlados com metformina¹
- Potência sustentada ao longo do tempo¹⁻³
- Sem aumento de peso²⁻⁴
- Baixo risco de hipoglicemia²⁻⁴



Referências bibliográficas: 1. Circular aos Médicos (bula) de JANUMET. São Paulo: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda., 2010. 2. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK et al for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-2637. 3. Goldstein B, Feinglos MN, Lunceford JK, et al; for the sitagliptin 036 study group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-1987. 4. Nauck MA, Meiringer G, Sheng Q, et al; for the Sitagliptin Study Group 024. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.

t. DM2 - Diabetes mellitus tipo 2

Dentre as informações citadas em bula, ressaltamos que JANUMET é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto. A sitagliptina não exerceu efeitos clinicamente significativos quando utilizada concomitantemente com fármacos metabolizados pela maior parte das isoenzimas do CIP P-450 e a metformina não parece interagir de modo clinicamente significativo com glibenclamida e nifedipina.

JANUMET (fosfato de sitagliptina/cloridrato de metformina), MSD. INDICAÇÕES: como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico de pacientes com diabetes melito tipo 2 mal controlados com metformina ou sitagliptina isoladamente ou pacientes já sob tratamento com sitagliptina e metformina. **CONTRAINDICAÇÕES:** 1) nefropatia ou disfunção renal [níveis de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (homens), $\geq 1,4$ mg/dl (mulheres) ou depuração anormal de creatinina]; 2) insuficiência cardíaca congestiva (ICC) que requer tratamento farmacológico; 3) hipersensibilidade conhecida a qualquer componente de JANUMET; 4) acidose metabólica aguda ou crônica, incluindo cetoacidose diabética, com ou sem coma. O uso de JANUMET deve ser interrompido para a realização de estudos radiológicos com administração de contraste iodado para evitar alteração aguda da função renal (veja **ADVERTÊNCIAS, Cloridrato de metformina**). **ADVERTÊNCIAS, Glicemia:** JANUMET não deve ser utilizado no tratamento de diabetes melito tipo 1 ou cetoacidose diabética. **Monitoramento da função renal:** a metformina e a sitagliptina são predominantemente excretadas pelos rins. O risco de acúmulo de metformina e acidose láctica aumenta de acordo com o grau de disfunção renal, portanto pacientes com níveis de creatinina acima do limite normal para sua idade não devem receber JANUMET. Em pacientes com idade avançada, a dose de JANUMET deve ser titulada com cautela para estabelecer a dose mínima necessária para efeito glicêmico adequado; a função renal desses pacientes deve ser monitorada regularmente (particularmente > 80 anos de idade). Antes de iniciar o tratamento com JANUMET e ao menos anualmente a seguir, a função renal deve ser avaliada e considerada normal. Quando se prever disfunção renal, avaliar com mais frequência e descontinuar JANUMET se houver evidência de comprometimento renal. **Fosfato de sitagliptina:** Hipoglicemia: a combinação de sitagliptina com medicamentos que habitualmente causam hipoglicemia, como as sulfonilureias ou a insulina, não foi adequadamente estudada. **Cloridrato de metformina:** Acidose láctica: complicação metabólica rara, porém grave, que pode ocorrer por acúmulo de metformina durante o tratamento com JANUMET; pode ser fatal em aproximadamente 50% dos casos e ocorre principalmente em pacientes com diabetes e insuficiência renal importante, múltiplos problemas clínicos/cirúrgicos, múltiplas medicações concomitantes ou em pacientes com ICC sob tratamento farmacológico. **Hipoglicemia:** situações predisponentes: ingestão calórica deficiente, exercícios vigorosos não compensados por suplementação calórica, uso concomitante de outros hipoglicemiantes (como sulfonilureias e insulina) ou álcool. Músculos debilitados ou desnudados e pacientes com insuficiência adrenal ou pituitária ou intoxicação alcoólica são particularmente suscetíveis à hipoglicemia. O uso concomitante de medicamentos que podem afetar a função renal ou causar alterações hemodinâmicas significativas ou interferir na depuração da metformina, como compostos catiônicos eliminados por secreção tubular renal (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Cloridrato de metformina**), requer cautela. O uso de JANUMET deve ser interrompido antes e durante exame radiológico com contraste iodado, mas 48 horas seguintes e reinstituído somente após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (veja **CONTRAINDICAÇÕES**). **Estado hipoglicêmico:** JANUMET deve ser descontinuado imediatamente em casos de choque cardiovascular de qualquer causa, ICC, infarto agudo do miocárdio e outras afecções caracterizadas por hipotensão que foram associadas à acidose láctica e podem causar astenia pré-renal. **Procedimentos cirúrgicos:** o uso de JANUMET deve ser interrompido antes de qualquer procedimento cirúrgico (exceto procedimentos menores, sem restrição de alimentos ou líquidos). **Ingestão de álcool:** pacientes em uso de JANUMET devem ser advertidos contra a ingestão excessiva de álcool, aguda ou crônica; o álcool potencializa o efeito da metformina no metabolismo do lactato. **Comprometimento de função hepática:** em geral, JANUMET deve ser evitado quando houver evidências clínicas ou laboratoriais de hepatopatia em razão do risco de acidose láctica. **Níveis de vitamina B₁₂:** em cerca de 7% dos pacientes de estudos clínicos controlados de metformina com 28 semanas de duração, observou-se diminuição dos níveis séricos previamente normais da vitamina B₁₂, sem manifestação clínica. Recomenda-se avaliação anual dos parâmetros hematológicos para pacientes em uso de JANUMET; qualquer anormalidade aparente deve ser apropriadamente investigada e manejada. Deve-se avaliar com urgência a presença de cetoacidose ou acidose láctica em pacientes com diabetes melito tipo 2 que estejam bem controlados com JANUMET e que desenvolvem anormalidades laboratoriais ou doenças clínicas. **Descontrole da glicemia:** pacientes estabilizados com um esquema anti-diabético, quando expostos a situações de estresse (tais como febre, trauma, infecção ou cirurgia), podem apresentar descontrole temporário da glicemia. Nessas ocasiões, pode ser necessário interromper a administração de JANUMET e administrar temporariamente insulina. **Gravidez:** Categoria de risco: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou do cirurgião-dentista. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** os estudos de interação medicamentosas foram conduzidos com os componentes individuais de JANUMET, sitagliptina e metformina. **Fosfato de sitagliptina:** não exerceu efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de metformina, rosiglitazone, gliburida, simvastatina, varfarina e anticoncepcionais orais. Pacientes sob digoxina devem ser monitorados de forma apropriada. Não se recomenda ajuste posológico da sitagliptina quando coadministrada com ciclosporina ou outros inibidores da p-glicoproteína (por exemplo, cetoconazol). Em um estudo, a ciclosporina demonstrou alterar de forma modesta, clinicamente não significativa, a farmacocinética da sitagliptina. **Cloridrato de metformina:** Gliburida: foram observadas diminuições na AUC e na C_{max} da gliburida, altamente variáveis, cujo significado clínico é incerto. Furosemida: em um estudo de interação medicamentosas, a administração concomitante de dose única de metformina-furosemida a indivíduos saudáveis afetou a farmacocinética de ambos os agentes, porém sem alterar significativamente a depuração renal de nenhum. Nifedipina: parece aumentar a absorção da metformina, mas a metformina exerce efeitos mínimos na nefedipina. **Fármacos catiônicos:** amilofrida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triantreno, bimetoprima ou vancomicina, por exemplo, eliminados por secreção tubular renal, teoricamente podem interagir com a metformina e competir por sistemas de transporte tubular renal comuns. Embora tais interações permaneçam teóricas (exceto para cimetidina), recomenda-se monitoramento cuidadoso do paciente e ajuste da dose de JANUMET e/ou do fármaco catiônico quando administrados concomitantemente. **Outros:** determinados fármacos tendem a causar hipoglicemia ou descontrole glicêmico, entre os quais tiazidas e outros diuréticos, corticosteróides, fenotiazinas, compostos tireoidianos, estrogênio, anticoncepcionais orais, fenitina, ácido nicotínico, simpatomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio e isoniazida. É pouco provável a interação com fármacos altamente ligados às proteínas plasmáticas, como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol e probenecida. **REAÇÕES ADVERSAS: ATENÇÃO: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Nestes casos, informe seu médico.** A lista completa de reações adversas relatadas em estudos clínicos encontra-se na Circular aos Médicos (bula) completa. Após a comercialização, foram relatadas reações de hipersensibilidade (anafilaxia, angioedema, erupção cutânea, urticária e afecções cutâneas exfoliativas, inclusive síndrome de Stevens-Johnson), infecções respiratórias e nasofaringite. **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:** **Genet:** deve ser individualizada com base no esquema terapêutico atual, na eficácia e na tolerabilidade, desde que não exceda a dose diária máxima recomendada de JANUMET de 100 mg de sitagliptina e 2.000 mg de metformina. Em geral, JANUMET deve ser administrado duas vezes ao dia, às refeições, com aumento gradual da dose, para reduzir os efeitos adversos gastrointestinais relacionados à metformina. As seguintes doses estão disponíveis: 50 mg de sitagliptina/500 mg de cloridrato de metformina; 50 mg de sitagliptina/850 mg de cloridrato de metformina; 50 mg de sitagliptina/1.000 mg de cloridrato de metformina. **Para pacientes mal controlados com metformina em monoterapia:** a dose inicial usual deve ser igual a uma dose diária de 100 mg (50 mg duas vezes ao dia) de sitagliptina mais a dose de metformina já utilizada. **Para pacientes mal controlados com sitagliptina em monoterapia:** a dose inicial usual deve ser de 50 mg de sitagliptina/500 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia, que pode ser titulada até 50 mg de sitagliptina/1.000 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia. A sitagliptina em monoterapia, com dose ajustada para insuficiência renal, não deve ser substituída por JANUMET (veja **CONTRAINDICAÇÕES**). **Para pacientes que substituíram o tratamento com sitagliptina e metformina isoladamente pela coadministração:** JANUMET pode ser iniciado com as doses de sitagliptina e metformina já utilizadas. Não foram realizados estudos para avaliar especificamente a segurança e a eficácia de JANUMET em pacientes sob outros anti-diabéticos que passaram a tomar JANUMET. Qualquer mudança no tratamento do diabetes melito tipo 2 deve ser feita com cuidado e monitorada adequadamente. **SUPERDOSE:** **Fosfato de sitagliptina:** não existem experiências em humanos com doses acima de 800 mg. No caso de superdose, é razoável empregar as medidas de suporte habituais. A sitagliptina é modestamente dialisável e ainda não se sabe se é dialisável por diálise peritoneal. **Cloridrato de metformina:** já ocorreu superdose, inclusive ingestão de quantidades acima de 50 g. Foi relatado hipoglicemia e acidose láctica, em cerca de 10% e 32% dos casos, respectivamente; não foi estabelecida associação causal para a hipoglicemia. (veja **ADVERTÊNCIAS, Cloridrato de metformina**). A metformina é dialisável. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. REGISTRO MS: 1.0029.0177. Nota:** antes de prescrever JANUMET, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) completa para informações detalhadas sobre o produto. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO.**



07-2012-JM1-10-09-269-J MC 209/10 IMPRESSO EM JULHO/2010



A pesquisa médica no Brasil

A produção científica brasileira como um todo cresceu nos últimos anos, entretanto ainda está longe de ser uma referência mundial neste quesito. Observa-se entre os países mais desenvolvidos uma elevada correlação entre o Produto Interno Bruto (PIB) e o desempenho científico e tecnológico, o que não é verdade para o Brasil.

Nas melhores universidades do mundo há o estímulo à competitividade, pois os financiamentos de pesquisas são baseados em resultados e não como no Brasil, local em que determinadas universidades não figuram entre as principais em termos mundiais e onde as verbas públicas chegam independente do mérito. Questiona-se a falta de incentivo à inovação: o pesquisador que registra patentes ganha o mesmo do que o que não registra, novamente não se aplica a meritocracia.

Na área médica, a produção científica mundial abrange aproximadamente 25% da produção qualificada; no Brasil esta proporção é menor. Muitas das dificuldades relacionadas à produção científica médica vem do sistema regulatório que torna longa a espera por aprovações e autorizações que podem comprometer os projetos de pesquisa. Segundo dados da ABRACRO (Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisas Clínicas no Brasil), no que tange a estudos clínicos, a aprovação regulatória que os antecede é morosa devido à obrigatoriedade de aprovação por três instâncias: os comitês de ética local e nacional (Comitê de Ética em Pesquisa Local e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) e a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Esse processo pode demorar até 1 ano no Brasil comparado a 79 dias em países europeus e 60 dias nos Estados Unidos. Isso faz com que brasileiros sejam, muitas vezes, excluídos de pesquisas multicêntricas haja vista a maior facilidade de aplicação em outros centros.

Todavia, deve-se considerar o crescimento das pesquisas clínicas no Brasil que é o líder na América Latina e possui inúmeros protocolos de pesquisa em andamento. Sabe-se que a maioria obedece à prioridade dos laboratórios contratantes, não sendo, necessariamente, as principais demandas vigentes. O financiamento privado de pesquisa é muito importante, contudo é preciso que haja recursos públicos que atendam ao sistema público em harmonia com as políticas de saúde.

Ademais, muitos protocolos adotados são desenvolvidos em outros países e somente executados aqui. A inclusão do Brasil em estudo multicêntricos também é importante para o país, para incremento do setor e para mapear-se, por exemplo, como funciona um tratamento na população brasileira, uma vez que um novo medicamento pode agir de maneira diferente em populações distintas; dado enfatizado pela ABRACRO. No entanto, números da Anvisa mostram que a maioria dos estudos clínicos do Brasil estão em fase III, fase em que se busca a comprovação da eficácia e o perfil das reações adversas de medicamentos; apenas 4% dos estudos encontram-se em fase I, nos quais um novo princípio ativo de medicamento é testado de maneira inédita em humanos.

Em suma, o Brasil está longe dos principais países do mundo em pesquisas clínicas, por vários motivos dentre eles aspectos institucionais, financeiros e regulatórios. Já figura como líder na América Latina, mas ainda possui papel discreto, principalmente em relação à inovação e com muitas pesquisas em fases iniciais. O Brasil possui um material de pesquisa volumoso, centros de referência de alto gabarito acadêmico, graduandos e pós-graduandos dispostos, professores e pesquisadores de renome e incentivo à pesquisa por parte de muitas escolas. O que falta é tornarmos como obrigatória o fomento à pesquisa nos diversos centros brasileiros; homogeneizar

o incentivo público à pesquisa no vasto território nacional e não somente privilegiar determinados centros; minimizar a burocracia e a morosidade na avaliação e aprovação dos projetos de pesquisa e buscar auxílio financeiro no setor privado, que de maneira direta ou indireta, será beneficiado por incentivar a pesquisa no Brasil. Devemos procurar por este incentivo e não esperar que apenas o governo forneça recursos financeiros para as pesquisas, em um país onde doenças infecciosas e deficiências nutricionais matam, ou em um país onde há falta de saneamento básico em muitas regiões, ou em um país onde professores, médicos e pesquisadores recebem honorários irrisórios ou até não recebem por muito do que fazem.

Pesquisadores de todo país: “Ao trabalho”!

Mariana Selbach Selbach Otero

R4 do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

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

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

Editores Chefes

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

Editor Chefe

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

Editores

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

Editores convidados

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

Henrique de Lacerda Suplicy (UFPR)
Jaime Kulak Junior (UFPR)
João Carlos Simões (FEPAR)
Luís Carlos Woelner (HNSG, UFPR)
Marcos Pereira (FEPAR)
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP CDE.
Diabetes Care Manager- (Los Angeles Children Hospital)
Perceu Seixas de Carvalho (UFES)
Paulo Rossi (FEPAR)
Regina M. Vilela (UTP)
Rosana Radominski (UFPR)
Salmo Raskin (PUC-PR-FEPAR)
Sandra Lucinei Balbo (UNIOESTE)
Sérgio Gregório da Silva (UFPR)
Sérgio Vencio - HAJ- (GOIÂNIA)
Tatiana Hallage (UFPR-PR)
Tatiana Zacharow (HUEC)
Wilson Eik (UEM)

Convidado Internacional

Didier Vieau (University of Lille 1-France)

Editor Revisor

Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

Revisores

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

Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental
Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica
do Paraná, Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital
Universitário Evangélico de Curitiba. – v.13, n 2 (Outubro/Novembro/Dezembro/2012) – Curitiba:
FEPAR/HUEC, 2000-
p.1477-1516 : il.; 29cm

Trimestral
ISSN 1517-6932

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

CDD 616.4
CDU 612.34


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

Mariana Selbach Selbach, Janaina Krause, Paula Granzotto e Natáli Pimpão

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

Impressão: Total Editora Ltda

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

Revisão final:  Unidade de Diabetes Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

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

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

R. Augusto Steffeld, 1908, 6º andar - Curitiba-PR. - Tel: (41) 3336-3952
site: www.endocrino.com - www.revistaendocrino.com
e-mail: m.gama@sul.com.br - mirnaluci.gama@yahoo.com.br

Sumário

Editorial	1483
Artigos de Revisão	
Disfunção Tireoidiana e Doença Renal: A Descoberta do Perfil de um Novo Inimigo <i>Thyroid hormones (TH) influence growth and renal function. Similarly, renal dysfunction brings repercussions to thyroid function</i>	1492
Doença Celíaca: Uma Visão Além da Gastroenterologia <i>Celiac disease can be defined as a small bowel disorder characterized by mucosal inflammation, villous atrophy, and crypt hyperplasia, which occur upon exposure to dietary gluten</i>	1492
Controle Glicêmico na Doença Crítica: Dos Estudos de Leuven ao Nice Sugar <i>Glycemic control in critically ill patients is still quite a topic discussed on the basis of their involvement with patient's morbidity and mortality</i>	1500
Artigo Original	
Tópicos em Clínica Médica	
Gota, Qualidade de Vida e Função do Membro Superior <i>Gout is a common arthropathy that results from uric acid deposition in the joints</i>	1504
Relato de Caso e Revisão da Literatura	
Efeito da Vildagliptina em Idoso com Transtorno da Cognição por Hipoglicemia Recorrente <i>We describe a case of an elderly diabetic patient with cognition disturbance due to recurrent episodes of hypoglycemia</i>	1508
Capa: Pesquisa no Brasil Qual será o nosso futuro?	

Fotos capa: banco de imagens Total Editora

ARTIGO DE REVISÃO

DISFUNÇÃO TIREOIDIANA E DOENÇA RENAL: A DESCOBERTA DO PERFIL DE UM NOVO INIMIGO

THYROID DYSFUNCTION AND RENAL DISEASE: THE DISCOVERY OF A NEW ENEMY

LEILANE VENSÃO*

Descritores: Hipotireoidismo, Hipertireoidismo, Doença renal, Tumor renal
Key words: Hypothyroidism, Hyperthyroidism, Renal disease, Renal tumor

Resumo

Os hormônios tireoidianos (HT) interferem no crescimento e na função renal. De modo similar, disfunções renais trazem repercussões à função tireoideana. O propósito do presente estudo é rever a relação entre doença renal e disfunção tireoideana, com foco na fisiopatologia envolvida e no impacto dessas observações na prática clínica. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1483-1491.**

Abstract

Thyroid hormones (TH) influence growth and renal function. Similarly, renal dysfunction brings repercussions to thyroid function. The purpose of this study is to review the relationship between kidney disease and thyroid dysfunction, focusing on the pathophysiology involved and the impact of these observations in clinical practice. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1483-1491.**

INTRODUÇÃO

O *status* tireoideano influencia a função renal desde o desenvolvimento embriogênico até a maturação dos rins. Isso ocorre indiretamente, através da ação dos hormônios tireoidianos (HT) no sistema cardiovascular, pela sua influência no fluxo plasmático renal e diretamente afetando a função glomerular, a secreção tubular, as bombas eletrolíticas e a estrutura renal (1). Os rins, por sua vez, estão envolvidos com o metabolismo dos HT (2) de modo que o declínio da função renal pode alterar a síntese, secreção e eliminação dos mesmos (3). Este artigo tem como objetivo revisar a interação entre a função tireoideana e renal e os efeitos que a disfunção de um desses órgãos pode trazer para o funcionamento do outro e vice-versa.

INFLUÊNCIA DO HORMÔNIO DA TIREÓIDE NO DESENVOLVIMENTO RENAL

Os HT influenciam a síntese protéica e o crescimento celular (4). Em experimentos com ratos ficou demonstrado a ação desses hormônios no crescimento do tecido renal, nas diferentes funções tubulares, no controle de eletrólitos e de enzimas mitocondriais e até na organização neuronal (5).

Os níveis de HT afetam a massa renal funcionante que pode ser mensurada através da relação rim:massa corporal, de modo que o hipotireoidismo reduz esta relação e o hipertireoidismo a aumenta (4,6). Os mecanismos que levam a isso ainda não foram totalmente compreendidos, mas parecem envolver o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) uma vez que foi demonstrado que o uso de losartan causou regressão da hipertrofia renal induzida pela tiroxina (7). Porém, outros estudos não conseguiram demonstrar que captopril ou losartan diminuiriam hipertrofia renal em ratos hipertireoideos (8,9). O hipotireoidismo diminui a síntese protéica e o desenvolvimento celular, o que gera diminuição no número de néfrons, na den-

sidade e no tamanho dos rins. Um dado interessante é que o hipertireoidismo grave levou também a atrofia renal em ratos devido ao aumento do *turnover* protéico (10).

Por fim, hipotireoidismo congênito aumenta a prevalência de anormalidades congênitas renais, o que reforça a importância dos hormônios da tireóide na embriogênese renal (2,11).

EFEITOS DO HORMÔNIO DA TIREÓIDE NA FISIOLÓGIA RENAL

Os HT afetam a função renal devido a sua influência no sistema cardiovascular, no fluxo plasmático renal (FPR), na taxa de filtração glomerular (TFG) e trocas tubulares.

HIPOTIREOIDISMO E FUNÇÃO RENAL

1. Diminuição da taxa de filtração glomerular

A TFG pode estar reduzida em até 40% das pessoas com hipotireoidismo (1,4,12,13,14), revertida após tratamento em pessoas com função renal normal. Esta situação parece representar apenas mudanças renais funcionais, causadas pelo hipotireoidismo e não dano histológico permanente (1,13,15,16). As implicações clínicas a longo prazo desses achados são desconhecidas. Além disso, o tratamento do hipotireoidismo em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) pode aumentar significativamente a TFG (17).

Existem diversas causas da diminuição da TFG no hipotireoidismo

- O hipotireoidismo leva a diminuição do FPR pelos seguintes mecanismos:

- 1) Diminuição do débito cardíaco (18,19,20,21,22);
- 2) Diminuição da atividade do SRAA (23);
- 3) Diminuição do fator natriurético atrial (FNA) (14,18,19);
- 4) Aumento da resistência vascular periférica (20);
- 5) Vasoconstrição intra renal (21);
- 6) Resposta renal diminuída aos vasodilatadores (22).

Todos esses fatores levam a diminuição da perfusão renal e podem justificar a diminuição da TFG.

A área de superfície glomerular poderia estar diminuída pelo retardo no crescimento do parênquima renal causado pelo hipotireoidismo (23). Outra hipótese é que a sobrecarga de filtração causada pela deficiência de absorção de sódio e água no túbulo proximal, que será comentado a seguir, poderia causar vaso constrição pré-glomerular adaptativa (24). Por último, o hipotireoidismo diminui o IGF-1 (fator de crescimento *insulina-like* 1) que é conhecido por aumentar o *clearance* de creatinina em humanos (25).

A creatinina sérica aumenta no hipotireoidismo devido à redução da TFG e aumento de produção de creatinina pela miopatia e rabdomiólise (26,2,28). Esse aumento é visto em

*Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário Cajuru - Curitiba -PR
E-mail: leilanevensao@gmail.com

aproximadamente 55% dos adultos com hipotireoidismo (15).

A cistatina C (inibidor fisiológico da cisteína protease) é constitutivamente secretada por todas as células nucleadas e tem sido usada como novo marcador de função renal e indicador de risco cardiovascular (4). A redução da produção de cistatina C sérica é decorrente do metabolismo celular reduzido (29). Ambas as alterações são revertidas com o tratamento da doença (26).

2. Diminuição da atividade do sistema renina – angiotensina - aldosterona

A atividade da renina plasmática bem como os níveis de angiotensinogênio, angiotensina II e aldosterona estão diretamente relacionadas ao nível sérico dos HT (30,31,32). De modo simplificado, o HT estimula a liberação de renina pelas células justaglomerulares (33). A literatura tem investigado vastamente o modo como o hormônio da tireóide ou a falta dele afeta o SRAA. No hipotireoidismo, apesar da concentração plasmática de catecolaminas estar elevada (20), a resposta aos vasodilatadores no rim está diminuída (22) aparentemente por uma redução da sensibilidade de receptores beta adrenérgicos às catecolaminas (6,34,35,36,37,38,39). Isso leva a uma diminuição da liberação e atividade da renina e redução da atividade do SRAA (6,40,41,42,43). Assim, no hipotireoidismo há um estado de vasoconstrição intrarrenal, que leva secundariamente a um aumento da resistência vascular periférica.

3. Alterações tubulares

Há, no hipotireoidismo, uma redução da absorção tubular proximal de sódio, bicarbonato, cloro e água (44). A diminuição do sódio decorre essencialmente da redução da atividade da bomba Na/K ATPase (4). A curto prazo, a doença causa alterações apenas modestas (13), afetando inicialmente apenas o túbulo proximal (45,46) mas com o passar do tempo, atinge todos os segmentos do néfron (47,48,49). De fato, em um estudo com ratos, a reabsorção de sódio por grama de tecido renal foi menor nos animais que foram submetidos à tireoidectomia e maior em ratos eutireoideos que receberam triiodotironina (T3) (50).

Já a absorção do bicarbonato está alterada devido à diminuição do influxo de H⁺ no túbulo, com conseqüente inibição da reabsorção de bicarbonato (51). A redução da absorção de sódio e bicarbonato causa uma acidificação urinária deficiente (4,52). A diminuição da capacidade reabsortiva tubular também causa uma inabilidade de manter a tonicidade medular renal no ducto coletor (4,53), o que é essencial para controle da concentração urinária. Logo, no hipotireoidismo, há também uma dificuldade de concentração urinária pelos rins.

O hipotireoidismo ainda altera o metabolismo da água (6) aparentemente pelo aumento reversível da sensibilidade da vasopressina (ADH – hormônio anti diurético) nos ductos coletores causando um aumento da reabsorção de água livre (4,54). Ocorre uma resistência da resposta pituitária ao aumento da retenção de fluidos, sendo perpetuada a ativação do ADH e causando ainda mais retenção de água livre (55).

Desse modo, a redução da TFG, a redução da reabsorção de sódio e o aumento de sensibilidade ao ADH contribuem para causar a hiponatremia relacionada ao hipotireoidismo, que é o distúrbio eletrolítico mais freqüente na doença (2,4,6,15). A hiponatremia aparece em 45% dos pacientes com hipotireoidismo e creatinina elevada e em 21% daqueles pacientes com creatinina normal, justamente pela diferença na TFG entre os dois grupos, que altera a oferta de água no túbulo distal (2,15,56).

Por fim, a diminuição do hormônio tireoideo diminui a absorção de cálcio de modo semelhante ao sódio, sem afetar a absorção do magnésio (2,57).

4. Proteinúria

O hipotireoidismo pode aumentar o vazamento transcápicular de proteínas plasmáticas como albumina, causando proteinúria discreta e albuminúria. Inclusive, a albuminúria é mais precoce que a diminuição da TFG no pacientes hipotireoideos (16, 58, 59).

HIPERTIREOIDISMO E FUNÇÃO RENAL

1. Aumento da taxa de filtração glomerular

O hipertireoidismo resulta em aumento da TFG bem como do fluxo plasmático renal (1,2,4,23). Os meios pelo qual a doença leva a isso são inúmeros. Para compreensão desse fato, é importante compreender a influência do hormônio da tireóide no sistema vascular.

O HT causa um efeito cronotrópico positivo no tecido cardíaco através da redução do tempo de condução átrio-ventricular e da *up-regulation* dos receptores-beta causando taquicardia (60,61). Também ocorre efeito inotrópico positivo no miocárdio por alterações nos canais de sódio, potássio e cálcio (62). A resistência vascular diminui no hipertireoidismo devido ao efeito direto do HT nos vasos, relaxando a musculatura lisa (23,63), bem como efeito indireto, diminuindo a resposta dos vasos a agentes vasoconstritores e aumentando a liberação de vasodilatadores (63,64,65,66). Ocorre, concomitante, o aumento da atividade do fator natriurético atrial (FNA) (19).

A produção do óxido nítrico está aumentada no córtex e medula renal e isso tem sido considerado um efeito protetor para os órgãos que são alvos da doença hipertensiva (67,68,69). Dessa forma, o aumento do débito cardíaco associado à vasodilatação intrarrenal e diminuição da resistência vascular sistêmica contribui para o aumento do fluxo plasmático renal e conseqüentemente da TFG (4). De modo simplificado, o que ocorre é a diminuição da resistência das arteríolas aferentes dos rins com aumento subsequente da pressão hidrostática glomerular e logo da TFG (70). A TFG aumenta de 18 a 25% nos pacientes hipertireoideos o que é revertido com o tratamento da doença (1,4,23).

A creatinina sérica geralmente está significativamente diminuída no hipertireoidismo (2). Isso decorre do aumento da TFG e da diminuição da massa muscular que a doença causa (71,72,73,74). A creatinina sérica aumenta com o tratamento da doença (1,23).

A cistatina C é livremente filtrada pelos glomérulos, não sofre catabolismo nos túbulos (75) e é independente de idade, sexo, neoplasia ou inflamação (76). No hipertireoidismo, com o aumento do metabolismo celular, há um aumento na produção da cistatina C e de seus níveis séricos, a despeito do aumento da TFG (29). Assim, os níveis de cistatina C sérica não se relacionam bem com a TFG no hipertireoidismo (4) e com o tratamento, seus níveis caem (29).

2. Aumento da atividade do sistema renina – angiotensina - aldosterona (SRAA)

A diminuição da resistência vascular sistêmica associada a alterações na atividade beta-adrenérgica (o hipertireoidismo é responsável pelo aumento da densidade dos receptores beta-adrenérgicos no córtex renal) (40,42, 3) causa um aumento na atividade do SRAA (4,23). Os HT, especialmente o T3, aumenta a concentração plasmática de renina, de angiotensina II e da enzima conversora de angiotensina. Esses efeitos decorrem de um efeito direto do T3 no gene que expressa a renina. Além disso, T3 estimula a síntese de angiotensinogênio pelo fígado (30,77,78,79,80,81,82,83). Assim, o aumento da atividade do SRAA resulta na vasodilatação da arteríola glomerular aferente e vaso constrição da arteríola glomerular eferente, aumentando a pressão de filtração glomerular e conseqüentemente a TFG (4).

3. Alterações tubulares

O hipertireoidismo acarreta hipertrofia e hiperplasia dos túbulos renais com aumento da massa tubular, peso dos rins, índice mitótico, conteúdo de DNA (mas com uma relação proteína/DNA constante) (23,84), expressão renal do RNAm da renina (7) e da capacidade secretória e reabsorviva tubular (85).

O hormônio tireoidiano aumenta a reabsorção proximal de sódio, ao estimular o transporte tubular, através da expressão e síntese de proteínas carreadoras (4,23,86,87). A maior absorção de sódio ocorre pela atividade da Na/K ATPase da membrana basolateral (88), do transportador apical de troca Na-H (89,90) e do co-transportador Na-Pi (91). Esse acréscimo da concentração de sódio na membrana basolateral otimiza a troca Na+Ca+ levando também a reabsorção de cálcio (92). Ocorre ainda uma ávida reabsorção de cloro, o que também indiretamente age na reabsorção de cálcio (4). A diminuição da oferta de cloro no túbulo distal é percebida pela mácula densa, a qual, em resposta, estimula a atividade do SRAA (93).

O hipertireoidismo pode causar dano e lesão às células tubulares, em função da hipertrofia e hiperplasia das mesmas e isso fica demonstrado pelo surgimento, na urina, de marcadores de dano como a proteína de ligação do retinol (RBP) ou N-acetilglucosamina (NAG) (94). Um estudo demonstrou que a relação RBP/creatinina foi maior em pessoas com hipertireoidismo que em pessoas eutireoideanas, embora não tenha ficado demonstrado variação significativa de valores em indivíduos controle (72).

Por fim, a tireotoxicose causa ainda uma dificuldade de concentração urinária cujos mecanismos ainda não estão totalmente elucidados (95). Sugere-se que pode ser devido a um distúrbio na sensibilidade dos néfrons ao ADH (96), ou decorrer da concentração diminuída de sódio (95) ou mesmo de uma diurese osmótica causada pelo aumento da filtração glomerular (97).

4. Proteinúria

Muitos estudos em ratos têm demonstrado que o hipertireoidismo estimula a proteinúria, o que já foi relatado na doença de Graves (98). Parece que esse achado independe dos níveis pressóricos, da atividade do SRAA ou do *stress* oxidativo (8, 99). Assim, sugere-se que a proteinúria no hipertireoidismo decorra de uma ação direta do hormônio da tireóide aumentando a permeabilidade da membrana glomerular. Inclusive, já foi reportada uma possível associação entre tireotoxicose e síndrome nefrótica por nefropatia de lesões mínimas (doença caracterizada por proteinúria e ausência de lesão capilar glomerular) (100).

EFEITOS DA DISFUNÇÃO TIREOIDIANA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

1. Hipotireoidismo

O hipotireoidismo já foi descrito como benéfico na IRC por aparentemente lentificar a progressão da disfunção renal (70,101). Foi especulado que isso poderia decorrer do menor *stress* oxidativo (102) ou das mudanças na hemodinâmica glomerular que o estado hipotireoideo causaria (17,103). Por outro lado, também observou-se que o tratamento do hipotireoidismo na IRC melhorou significativamente a função renal (104). Portanto, o real impacto do hipotireoidismo na IRC ainda é indefinido.

2. Hipertireoidismo

A prevalência do hipertireoidismo na insuficiência renal crônica (IRC) é similar a encontrada na população geral (1%) (2). Essa disfunção tireoideana pode causar ou acelerar a IRA uma

vez que causa glomeruloesclerose, proteinúria e *stress* oxidativo (4,23). O aumento da pressão hidrostática glomerular causa hipertensão intraglomerular levando a glomeruloesclerose e em ratos, levou à progressão da disfunção renal (105,106). A atividade aumentada do SRAA também aumenta a fibrose renal (4). A proteinúria, por sua vez, causa injúria renal em função do trânsito de proteínas entre o túbulo e o interstício, causando inflamação e liberação de citocinas (107). O *stress* oxidativo no hipertireoidismo é explicado pelo aumento do metabolismo mitocondrial juntamente com a diminuição do superóxido dismutase (SOD), aumentando portanto, a produção de radicais livres (6,108,109,110,111).

Por fim, o hipertireoidismo é considerado uma das causas de anemia resistente a eritropoetina (EPO) na IRC (112).

EFEITOS DA IRC NA FUNÇÃO TIREOIDIANA

A IRC afeta tanto o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide quanto o metabolismo periférico do hormônio tireoidiano (27,113,114,115). Já foi observado que pacientes urêmicos apresentam tireóide de maior volume em relação a pacientes com função renal normal, além de maior prevalência de bócio, nódulos tireoideanos e carcinoma tireoideano em relação à população geral (3,116,117,118,119). Isso decorre do fato de que na IRC há uma diminuição da excreção e aumento do nível sérico de iodo inorgânico levando ao aumento da glândula (4,23,119).

Na IRC, o TSH (hormônio tireoestimulante) sérico pode ser normal ou elevado, mas sua resposta ao TRH ((hormônio liberador de tireotrofina) costuma ser baixa, sugerindo um distúrbio intra-tireoideano e pituitário relacionado a uremia. O ritmo circadiano do TSH bem como sua glicosilação também estão alterados (114,115,120,121,122).

Considera-se ainda que a ação do excesso de iodo provoque o efeito *Wolff-Chaikoff* que somado ao acúmulo de metabólitos não depurados pelo rim pode causar sérias alterações na tireóide (123). A prevalência do hipotireoidismo na IRC é maior em mulheres e é também associada a uma frequência aumentada de anticorpos antitireoideanos (114).

Com maior frequência a alteração tireoideana na IRC mais comum é a "síndrome do T3 baixo" (T3 total) e aumento do T3 reverso. A explicação para esse fato é que a acidose metabólica crônica associada à má nutrição calórico protéica afeta a deiodinação da iodotironina bem como afeta a ligação protéica de T3, causando portanto, uma redução da conversão periférica do T4 (tiroxina) em T3 (triiodotironina) e diminuição do T3 total. Além disso, o fator de necrose tumoral (TNF alfa) e interleucina -1 (IL-1), sabidamente aumentadas na IRC, pelo estado de atividade inflamatória acentuada, também inibem a deiodinação da iodotironina (3,114,115,116,122,123,124,125). A importância clínica desta síndrome ainda é controversa, mas o T3 total já foi relacionado aos altos níveis de marcadores de inflamação (proteína C reativa ultrasensível, interleucina 6), má nutrição (baixo IGF-1 e pré-albumina), aumento da disfunção endotelial, diminuição da sobrevida e maior mortalidade cardiovascular mas esses estudos não excluíram adequadamente fatores de viés (124,126,127). De qualquer modo, existe uma idéia de que T3 baixo é associado a uma desvantagem de sobrevida (2). Em um estudo, o baixo T3 livre (e não o T3 total) foi associado a aumento de mortalidade (128). Em outro, uma redução do T3 total (e não T3 livre) aumentou a mortalidade cardiovascular em indivíduos com IRC eutireoideanos (126). Também já se sugeriu que baixos níveis de T3 antes do transplante renal associam-se com diminuição da sobrevida do enxerto (129). Portanto, em relação a este tema ainda existem muitas dúvidas na literatura.

Os estudos divergem quanto ao comportamento do T4 na IRC. Em alguns estudos, os pacientes apresentam T4 livre e T4 total baixos, enquanto em outros esses valores são normais ou altos. Atribui-se um T4 livre alto ao uso de heparina na diálise, que causa inibição da ligação de T4 com as proteínas

de ligação (2,130). Já o achado de T4 total diminuído e TSH elevado podem representar na verdade a “síndrome do eutireoideo doente”- SED- (modernamente chamada doença não tireoidiana) na IRC. A questão é que, diferentemente da SED relacionada a outras doenças, na IRC não há um aumento do T3 reverso total (provavelmente em função de uma redistribuição do T3 entre os espaços extra e intravasculares) (2,4,131).

Assim, a dúvida é: será que o baixo T3 com T4 normal ou reduzido e TSH aumentado trata-se de um estado de “eutireoidismo doente”? Seria benéfica a suplementação com hormônio tireoidiano para essa população ou na verdade este estado tireoidiano reflete uma tentativa de adaptação do corpo para reduzir o catabolismo protéico e o *turnover* de proteínas nitrogenadas?

Outra questão é o diagnóstico diferencial entre estado do eutireoideo doente hipotireoidismo? Esses questionamentos, embora vastamente estudados, ainda não foram elucidados pela literatura cada caso deve ser avaliado cuidadosa e individualmente (132,133). Em geral na IRC, um TSH menor que 20UI/ml com ou sem alterações do T3 e/ou T4 não requer suplementação, já que não há na literatura benefício claro desta conduta terapêutica (4). Pode ajudar a decidir ou não pelo tratamento realizar avaliação tireoidiana por captação de tecnécio ou através de estímulo com TSH, que pode apontar para hipotireoidismo ou SED (134,135).

DISFUNÇÃO TIREOIDIANA ASSOCIADA A OUTRAS DOENÇAS RENAIS

1. Doença glomerular

Tanto hipotireoidismo quanto hipertireoidismo podem ocorrer associados a diferentes formas de doença glomerular (100, 136,137). A associação mais frequente é com nefropatia membranosa (138,139), seguida de nefropatia por IgA (140,141), glomerulonefrite membranoproliferativa (142,143,144) e por último, glomerulonefrite de lesões mínimas (100,145,146,147). O mecanismo patogênico envolvido nessa associação parece decorrer de uma desordem auto-imune em função dos seguintes dados: 1) presença de complexos imunes circulantes nos pacientes com disfunção tireoidiana (148,149); 2) presença de complexos auto-imunes depositados no glomérulo e na membrana basal epitelial da tireóide na tireoidite de Hashimoto e nefropatia membranosa (150); 3) associação de doença renal e tireoidiana com outras doenças auto-imunes como DM tipo I (144,147).

2. Doença túbulo-intersticial

O dano túbulo-intersticial raramente está associado à disfunção tireoidiana, (151,152). Já se relatou casos isolados de hipertireoidismo com nefrite tubulointersticial e uveíte (síndrome que tem sido denominada TINU). A etiologia do hipertireoidismo não é imune uma vez que existe uma tireoidite destrutiva com ausência de auto anticorpos e baixa captação à cintilografia. A síndrome responde bem a corticóide (151,153,154). Também se descreve a associação de nefrite túbulo-intersticial e hipertireoidismo após uso de rifampicina (155).

3. Síndrome nefrótica

A síndrome nefrótica causa mudança nos níveis séricos dos HT (156,157,158,159). Isso decorre da perda pela urina de proteínas de ligação (como albumina, transtirretina, TBG) que carregam consigo hormônio tireoidiano (158). Isso causa redução principalmente do T4 total e às vezes, do T3. Em geral os pacientes permanecem eutireoideos porque T3 e T4 livres permanecem normais (158). Em pacientes com baixa reserva tireoidiana, pode surgir hipotireoidismo. Nos pacientes

que já tratam hipotireoidismo, diante de proteinúria pode ser necessário aumento da dose de levotiroxina (158,159). Hipotireoidismo primário associado à síndrome nefrótica congênita tem sido reportado. A nefrectomia bilateral nesses casos reverte completamente o hipotireoidismo (160,161,162,163,164,165).

4. Insuficiência renal aguda (IRA)

A IRA é associada à alteração de função tireoidiana do tipo síndrome do eutireoideo doente, mas sem elevação de T3 reverso (3,166). Também o hipotireoidismo pode levar a rabdomiólise importante e IRA principalmente se associado às estatinas (27,113,167,168,169).

5. Terapia de substituição renal e função tireoidiana

A maioria dos pacientes em hemodiálise (HD) são eutireoideos mas o hipotireoidismo pode também ocorrer. É importante saber que pacientes em HD apresentam hormônio tireoidiano baixo e TSH alto sem que isso represente hipotireoidismo. É sabido que TSH entre 5 – 20 mU/l pode aparecer em 20% dos pacientes urêmicos e é mais indicativo de síndrome do eutireoideo doente do que de hipotireoidismo. Provavelmente o que ocorre é um mecanismo compensatório no transporte celular dos hormônios tireoidianos que ajuda a manter o estado de eutireoidismo apesar de baixo o hormônio tireoidiano sérico (2,170). Como já falado anteriormente, isso parece ser um mecanismo protetor para conservação de nitrogênio sendo que uma reposição inapropriada com levotiroxina pode acarretar em perda excessiva de proteínas nitrogenadas (171). Também em pacientes em HD, T4 total está diminuído porque a heparina inibe ligação de T4 com proteínas carreadoras (130).

Nos pacientes em diálise peritoneal (DP) a disfunção tireoidiana mais comum é hipotireoidismo, principalmente subclínico, atingindo uma prevalência de 27,5% (172). Esse fato atribui-se a grande perda protéica que esse método de substituição renal acarreta (173). Também é prevalente a síndrome do T3 baixo nos pacientes em DP (174).

O transplante renal reverte a disfunção tireoidiana causada pela IRC. Os níveis baixos T3 e T4 recuperam-se após transplante dentro de 3-4 meses. No pós-transplante imediato, o T4 pode diminuir ainda mais para então começar a subir novamente (175). O nível de T3 livre no pós-transplante relaciona-se com a função do enxerto (176). Como já comentado, baixo T3 pré- transplante está associado com maior risco de perda de enxerto (129) e suplementação com T3 no pré-operatório não muda essa perspectiva (177).

MALIGNIDADES RENAI E TIREOIDIANAS

Há uma predisposição aumentada de pacientes com câncer de tireóide desenvolverem carcinoma renal, seja por predisposição genética ou decorrente do próprio tratamento da doença (178,179,180,181). Transplantados apresentam maior risco de oncogênese que a população geral sendo o carcinoma de tireóide a quinta malignidade mais comum nessas pessoas (182). Uma prevalência maior de tumores renais e genitourinários foi reportada em mulheres com carcinoma de tireóide (178). Também crianças que sofreram radiação para tratamento de tumor de *Wilms* foram consideradas grupo de risco para carcinoma de tireóide (181). Em função da alta vascularização de ambos os órgãos, não é infrequente observar metástase renal de um tumor primário de tireóide e vice-versa. Metástases tireoidianas de neoplasia renal podem aparecer até 30 anos após o diagnóstico (2). Neoplasia endócrina múltipla tipo 2A pode estar associada à displasia renal. Tumores papilíferos de tireóide expressando receptores para eritropoetina têm melhor prognóstico. Tumores renais podem ter células oncogênicas semelhantes às células foliculares tireoidianas ou com expressão

aberrante dos receptores nucleares tireoidianos o que pode predispor a malignidade renal (2,181,182) O discreto aumento do TSH em portadores de carcinoma renal parece associar-se a bom prognóstico, portanto muito cuidado na prescrição de terapia substitutiva nestes casos (2).

EFEITOS DE DROGAS NA FUNÇÃO RENAL E TIREOIDIANA

As drogas usadas para tratar disfunções tireoidianas podem afetar o rim e vice-versa (2). As tionamidas (metimazol, carbimazol e propiltiuracil) podem levar a falência renal por mecanismos imunológicos causando doença glomerular (vasculite, nefrite lúpica, glomerulonefrite necrotizante) e causam também hipotireoidismo (2,183,184,185). O lítio pode causar hipotireoidismo por inibição da síntese e liberação de hormônio tireoideano bem como pode causar *diabetes insipidus* nefrogênica pela redução dos níveis de aquaporina 2 ou pela hipercalemia lítio-induzida (186,187). Amiodarona pode causar tanto hipotireoidismo quanto hipertireoidismo bem como falência renal aguda (188, 189, 190). A rifampicina pode causar nefrite túbulo-intersticial e hipertireoidismo (191).

Alemtuzumab (usado em transplante renal) pode causar doença tireoideana auto-imune (192). O interferon-alfa usado no tratamento de carcinoma renal e de hepatite B/C pré transplante causa hipertireoidismo (193). Lenalidomide e sunitinib, ambas medicações usadas para tratamento de carcinoma renal, causam tireoidite subaguda com tireotoxicose e hipotireoidismo, respectivamente (194,195,196).

Pacientes com IRC e hipertireoidismo que necessitem de tratamento com iodoterapia devem receber doses menores de ¹³¹I. Nesses mesmos pacientes, caso estejam em diálise, a dose deve ser a mesma que em pacientes não renais crônicos devido ao *clearance* de iodo que a HD acarreta (197). Os pacientes em DP precisam de 1/5 da dose de ¹³¹I no tratamento do carcinoma de tireóide para evitar radiação excessiva (198).

CONCLUSÃO

Conclui-se diante de todas as evidências que levam a associação de doença tireoideana e renal que se deve ter um maior cuidado no diagnóstico destas duas patologias. Deve-se ter sempre em vista que elevações ou diminuição dos níveis de TSH e HT em doentes renais devem ser interpretados com bom senso. Drogas usadas no tratamento de tumores renais devem ser levadas em conta em relação às alterações hormonais. Novos estudos devem ser feitos a fim de comprovar se existe necessidade de *screening* para doença renal em patologia tireoideana ou vice versa.

Referências

- den Hollander, J.G., Wulkan, R.W., Mantel, M.J., Berghout, A., Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. **Clin. Endocrinol.** (Oxf).2005;62,423–427.
- Iglesias, P., Díez, J.J. Thyroid dysfunction and kidney disease. **European Journal of Endocrinology** 2009;160, 503–515
- Kaptein EM, Quion-Verde H, Chooljian CJ, Tang WW, Friedman PE, Rodriguez HJ & Massry SG. The thyroid in endstage renal disease. **Medicine** 1988;67,187–197.
- Gopal Basu and Anjali Mohapatra. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. **Indian J Endocrinol Metab.**2012;16(2),204–213.
- Braunlich, H. Postnatal development of kidney function in rats receiving thyroid hormones. **Exp. Clin. Endocrinol.**1984;83,243–250.
- Vargas, F., Moreno, J.M., Rodriguez-Gomez, I., Wangenstein, R., Osuna, A., varez-Guerra, M., Garcia-Estan, J. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. **Eur. J. Endocrinol.**2006;154,197–212.
- Kobori H, Ichihara A, Miyashita Y, Hayashi M & Saruta T. Mechanism of hyperthyroidism-induced renal hypertrophy. **Journal of Endocrinology** 1998; 159, 9–14.
- Rodriguez-Gomez I, Sainz J, Wangenstein R, Moreno JM, Duarte J, Osuna A & Vargas F. Increased pressor sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats. **Hypertension** 2003;42,220–225.
- García del Río C, Moreno MRR, Osuna A, Luna JD, García-Estañ J & Vargas F. Role of the renin-angiotensin system in the development of thyroxine-induced hypertension. **European Journal of Endocrinology** 1997;136,656–660.
- Slotkin, T.A., Seidler, F.J., Kavlock, R.J., Bartolome, J.V., Thyroid hormonedifferentially regulates cellular development in neonatal rat heart and kidney. **Teratology** 1992;45,303–312.
- Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM & Woroniecki RP. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. **Journal of Pediatrics** 2009;154, 263–266.
- Capasso, G., De, T.G., Pica, A., Anastasio, P., Capasso, J., Kinne, R., De Santo, N.G., Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions. **Miner. Electrol. Metab.**1999;25,56–64.
- Karanikas, G., Schutz, M., Szabo, M., Becherer, A., Wiesner, K., Dudczak, R., Kletter, K., 2004. Isotopic renal function studies in severe hypothyroidism and after thyroid hormone replacement therapy. **Am. J. Nephrol.** 2004;24,41–45.
- Suher, M., Koc, E., Ata, N., Ensari, C., Relation of thyroid dysfunction, thyroid autoantibodies, and renal function. **Ren. Fail.** 2005;27,739–742.
- Montenegro, J., Gonzalez, O., Saracho, R., Aguirre, R., Gonzalez, O., Martinez, I.Changes in renal function in primary hypothyroidism. **Am. J. Kidney Dis.** 1996;27,195–198.
- Villabona, C., Sahun, M., Roca, M., Mora, J., Gomez, N., Gomez, J.M., Puchal, R., Soler, J. Blood volumes and renal function in overt and subclinical primary hypothyroidism. **Am. J. Med. Sci.** 1999;318,277–280.
- vanWelsem ME & Lobatto S. Treatment of severe hypothyroidism in a patient with progressive renal failure leads to significant improvement of renal function. **Clinical Nephrology** 2007;67,391–393.
- Gillum, D.M., Falk, S.A., Hammond, W.S., Conger, J.D. Glomerular dynamics in the hypothyroid rat and the role of the renin–angiotensin system. **Am. J. Physiol.** 1987;253,F170–F179.
- Zimmerman, R.S., Gharib, H., Zimmerman, D., Heublein, D., Burnett Jr., J.C., 1987. Atrial natriuretic peptide in hypothyroidism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 1987; 64, 353–355.
- Diekman MJ, Harms MP, Ender E, Wieling W, Wiersinga WM. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients. **Eur J Endocrinol.** 2001;144, 339–46.
- Singer MA. Of mice and men and elephants: Metabolic rate sets glomerular filtration rate. **Am J Kidney Dis.** 2001;37,164–78.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. **N Engl J Med.** 2001;344,501–9.
- Bradley, S.E., Coelho, J.B., Sealey, J.E., Edwards, K.D., Stephan, F. Changes in glomerulotubular dimensions, single nephron glomerular filtration rates and the renin–angiotensin system in hypothyroid rats. **Life Sci.**1982;30,633–639.
- Zimmerman, R.S., Ryan, J., Edwards, B.S., Klee, G., Zimmerman, D., Scott, N., Burnett Jr., J.C. Cardiorenal endocrine dynamics during volume expansion in hypothyroid dogs. **Am. J. Physiol** 1988;255,R61–R66.
- Schmid, C., Brandle, M., Zwimpfer, C., Zapf, J., Wiesli, P. Effect of thyroxine replacement on creatinine, insulin-like growth factor 1, acid-labile subunit, and vascular endothelial growth factor. **Clin. Chem.** 2004;50,228–231.
- van Hoek I, Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. **Gen Comp Endocrinol.** 2009;160(3),205–15.
- Sekine, N., Yamamoto, M., Michikawa, M., Enomoto, T., Hayashi, M., Ozawa, E., Kobayashi, T. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient with hypothyroidism. **Intern. Med.** 1993;32,269–271.
- Lafayette, R.A., Costa, M.E., King, A.J. Increased serum creatinine in the absence of renal failure in profound hypothyroidism. **Am.J.Med.** 1994;96, 298–299.
- Kimmel M, Braun N, Alschner M. Influence of thyroid function on different kidney function tests. **Kidney Blood Press Res.** 2012;35,9–17.
- Marchant C, Brown L & Sernia C. Renin-angiotensin system in thyroid dysfunction in rats. **Journal of Cardiovascular**

- Pharmacology** 1993;22, 449–455.
31. Ganong WF. Thyroid hormones and renin secretion. *Life Science* 1982;30, 577–584.
 32. Jiménez E, Montiel M, Narváez JA & Morel M. Effects of hyperand hypothyroidism on the basal levels of angiotensin I and kinetic parameters of renin angiotensin system in male rats. *Revista Española de Fisiología* 1982; 38,149–154.
 33. Vaamonde CA, Sebastianelli MJ, Vaamonde LS, Pellegrini EL, Watts RS, Klingler EL Jr & Papper S. Impaired renal tubular reabsorption of sodium in hypothyroid man. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1975;85 451–466.
 34. Rahmani, M.A., Cheema, I.R., Sen, S., Peoples, B., Riley, S.R., 1987. The effect of hyperthyroidism and hypothyroidism on alpha 1- and alpha 2-adrenergic responsiveness in rat aortic smooth muscle. *Artery* 1987;4,362–383.
 35. Katyare SS, Modi HR, Patel SP & Patel MA. Thyroid hormone induced alterations in membrane structure-function relationships: studies on kinetic properties of rat kidney microsomal Na(C),K (C)-ATPase and lipid/phospholipid profiles. *Journal of Membrane Biology* 2007;219,71–81
 35. Vanhoutte, P.M. Endothelium and control of vascular function. State of the art lecture. *Hypertension* 1989;13,658–667.
 36. Gunasekera, R.D., Kuriyama, H. The influence of thyroid states upon responses of the rat aorta to catecholamines. *Br. J. Pharmacol.* 1990;99, 541–547.
 37. Sabio, J.M., Rodriguez-Maresca, M., Luna, J.D., Garcia del, R.C., Vargas, F. Vascular reactivity to vasoconstrictors in aorta and renal vasculature of hyperthyroid and hypothyroid rats. *Pharmacology* 1994;49,257–264.
 38. Vargas, F., Fernandez-Rivas, A., Garcia, E.J., Garcia del, R.C. Endotheliumdependent and endothelium-independent vasodilation in hyperthyroid and hypothyroid rats. *Pharmacology* 1995;51,308–314.
 39. Atlas, S.A., Sealey, J.E., Laragh, J.H., Moon, C. Plasma renin and “prorenin” in essential hypertension during sodium depletion, beta-blockade, and reduced arterial pressure. *Lancet* 1977;2,785–789.
 40. Bouhnik, J., Galen, F.X., Clauser, E., Menard, J., Corvol, P. The renin–angiotensin system in thyroidectomized rats. *Endocrinology* 1981;108,647–650.
 41. Churchill, P.C., Churchill, M.C., McDonald, F.D. Evidence that beta 1-adrenoceptor activation mediates isoproterenol-stimulated renin secretion in the rat. *Endocrinology* 1983;113,687–692.
 42. Haro, J.M., Sabio, J.M., Vargas, F. Renal beta-adrenoceptors in thyroxine treated rats. *J. Endocrinol. Invest.* 1992;15,605–608.
 43. Zimmerman RS, Ryan J, Edwards BS, Klee G, Zimmerman D, Scott N, et al. Cardiorenal endocrine dynamics during volume expansion in hypothyroid dogs. *Am J Physiol.* 1988;255,R61–6.
 44. Barlet, C., Ben, A.M., Doucet, A. Sites of thyroid hormone action on Na–KATPase along the rabbit nephron. *Pflugers Arch.* 1985; 05,52–57.
 45. Garg, L.C., Tisher, C.C., 1985. Effects of thyroid hormone on Na–K-adenosine triphosphatase activity along the rat nephron. *J. Lab. Clin. Med.* 1985;106,568–572.
 46. Barlet, C., Doucet, A. Kinetics of triiodothyronine action on Na–K-ATPase in single segments of rabbit nephron. *Pflugers Arch.* 1986; 407, 27–32.
 47. Capasso G, De Tommaso G, Pica A, Anastasio P, Capasso J, Kinne R & De Santo NG. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions. *Mineral and Electrolyte Metabolism* 1999; 25,56-94
 48. Capasso, G., Lin, J.T., De Santo, N.G., Kinne, R., 1985. Short term effect of low doses of tri-iodothyronine on proximal tubular membrane Na–K-ATPase and potassium permeability in thyroidectomized rats. *Pflugers Arch.* 1985; 403, 90–96.
 49. Katz AI & Lindheimer MD. Renal sodium- and potassium-activated adenosine triphosphatase and sodium reabsorption in the hypothyroid rat. *Journal of Clinical Investigation* 1973;52, 796–804.
 50. Marcos, M.M., Purchio Brucoli, H.C., Malnic, G., Gil, L.A. Role of thyroid hormones in renal tubule acidification. *Mol. Cell. Biochem.* 1996;154,17–21.
 51. Michael, U.F., Chavez, R., Cookson, S.L., Vaamonde, C.A. Impaired urinary acidification in the hypothyroid rat. *Pflugers Arch.* 1976;361,215–220.
 52. Cadnapaphornchai, M.A., Kim, Y.W., Gurevich, A.K., Summer, S.N., Falk, S., Thurman, J.M., Schrier, R.W. Urinary concentrating defect in hypothyroid rats: role of sodium, potassium, 2-chloride co-transporter, and aquaporins. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003;14,566–574.
 53. Derubertis FR, Jr, Michelis MF, Bloom ME, Mintz DH, Field JB, Davis BB. Impaired water excretion in myxedema. *Am J Med.* 1971;51,41–53
 54. Hanna FW, Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet* 1997;350,755–6.
 55. Allon M, Harrow A, Pasque CB & RodriguezM. Renal sodium and water handling in hypothyroid patients: the role of renal insufficiency. *Journal of the American Society of Nephrology* 1990;1,205–210.
 56. McCaffrey C & Quamme GA. Effects of thyroid status on renal calcium and magnesium handling. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 1984; 48, 51–57.
 57. Tilton, R.G., Pugliese, G., Chang, K., Speedy, A., Province, M.A., Kilo, C., Williamson, J.R. Effects of hypothyroidism on vascular 125I-albumin permeation and blood flow in rats. *Metabolism* 1989; 38, 471–478.
 58. Wheatley, T., Edwards, O.M. Mild hypothyroidism and oedema: evidence for increased capillary permeability to protein. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1983;18, 627–635.
 59. Kaptein, E.M., Quion-Verde, H., Massry, S.G., 1984. Hemodynamic effects of thyroid hormone. *Contrib. Nephrol.* 1984; 41,151–159.
 60. Hammond, H.K., White, F.C., Buxton, I.L., Saltzstein, P., Brunton, L.L., Longhurst, J.C. Increased myocardial beta-receptors and adrenergic responses in hyperthyroid pigs. *Am. J. Physiol.* 1987;252,H283–H290.
 61. Walker, J.D., Crawford, F.A., Kato, S., Spinale, F.G. The novel effects of 3,5,30-triiodo-L-thyronine on myocyte contractile function and beta-adrenergic responsiveness in dilated cardiomyopathy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994;108,672–679.
 62. Scivoletto, R., Fortes, Z.B., Garcia-Leme, J. Thyroid hormones and vascular reactivity: role of the endothelial cell. *Eur. J. Pharmacol.* 1986;129,271–278.
 63. Ishikawa, T., Chijiwa, T., Hagiwara, M., Mamiya, S., Hidaka, H., 1989. Thyroid hormones directly interact with vascular smooth muscle strips. *Mol. Pharmacol.* 1986; 35, 760–765.
 64. Ojamaa, K., Klemperer, J.D., Klein, I., 1996. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996; 6, 505–512.
 65. Zwaveling, J., Pfaffendorf, M., van Zwieten, P.A. The direct effects of thyroid hormones on rat mesenteric resistance arteries. *Fundam.Clin. Pharmacol.* 1997; 11, 41–46.
 66. Napoli, R., Biondi, B., Guardasole, V., Matarazzo, M., Pardo, F., Angelini, V., Fazio, S., Sacca, L. Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation* 2001;104, 3076–3080.
 67. Quesada, A., Sainz, J., Wangenstein, R., Rodriguez-Gomez, I., Vargas, F., Osuna, A.. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats. *Eur. J.Endocrinol.* 2002;147, 117–122.
 68. Bussemaker, E., Popp, R., Fisslthaler, B., Larson, C.M., Fleming, I., Busse, R., Brandes, R.P. Hyperthyroidism enhances endothelium-dependent relaxation in the rat renal artery. *Cardiovasc. Res.* 2003; 59, 181–188.
 69. Conger, J.D., Falk, S.A., Gillum, D.M. The protective mechanism of thyroidectomy in a rat model of chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1989; 13, 217–225.
 70. Bradley, S.E., Stephan, F., Coelho, J.B., Reville, P. The thyroid and the kidney. *Kidney Int.* 1989;6, 346–365.
 71. Ford, H.C., Lim, W.C., Chisnall, W.N., Pearce, J.M. Renal function and electrolyte levels in hyperthyroidism: urinary protein excretion and the plasma concentrations of urea, creatinine, uric acid, hydrogen ion and electrolytes. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1989;30, 293–301.
 72. Verhelst, J., Berwaerts, J., Marescau, B., Abs, R., Neels, H., Mahler, C., De Deyn, P.P., 1997. Serum creatine, creatinine, and other guanidino compounds in patients with thyroid dysfunction. *Metabolism* 1997; 46, 1063–1067.
 73. Manetti, L., Pardini, E., Genovesi, M., Campomori, A., Grasso, L., Morselli, L.L., Lupi, I., Pellegrini, G., Bartalena, L., Bogazzi, F., Martino, E., 2005. Thyroid function differently affects serum

- cystatin C and creatinine concentrations. **J. Endocrinol. Invest.** 2005; 28, 346–349.
74. Grubb, A., 1992. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. **Clin. Nephrol.** 1992;38 (Suppl. 1), S20–S27.
 75. Laterza, O.F., Price, C.P., Scott, M.G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? **Clin. Chem.** 2002;48, 699–707.
 76. Resnick, L.M., Laragh, J.H. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. **Life Sci.** 30, 585–586.
 77. Montiel, M., Jimenez, E., Navaez, J.A., Morell, M., 1984. Aldosterone and plasma renin activity in hyperthyroid rats: effects of propranolol and propylthiouracil. **J. Endocrinol. Invest.** 1984;7, 559–562.
 78. Ruiz, M., Montiel, M., Jimenez, E., Morell, M. Effect of thyroid hormones on angiotensinogen production in the rat in vivo and in vitro. **J. Endocrinol.** 1987;115, 311–315.
 79. Sernia, C., Marchant, C., Brown, L., Hoey, A. Cardiac angiotensin receptors in experimental hyperthyroidism in dogs. **Cardiovasc. Res.** 1993;27, 423–428.
 80. Asmah, B.J., Wan Nazaimoon, W.M., Norazmi, K., Tan, T.T., Khalid, B.A. Plasma renin and aldosterone in thyroid diseases. **Horm. Metab. Res.** 1997;29, 580–583.
 81. Yegin, E., Yigitoglu, R., Ari, Z., Celik, I., Akcay, F., Suzek, H., Serum angiotensin-converting enzyme and plasma atrial natriuretic peptide levels in hyperthyroid and hypothyroid rabbits. **Jpn. Heart J.** 1997;38, 273–279.
 82. Koukoulis, G., Polymeris, A., Tzavara, I., Pappas, D., Thalassinos, N. Normalization of thyroid hormone levels in patients with either hyper- or hypothyroidism results in a profound change of atrial natriuretic peptide (ANP) levels. **Hormones (Athens)** 2002; 1, 104–112.
 83. Stephan, F., Reville, P., de, L.F., Koll-Back, M.H. Impairment of renal compensatory hypertrophy by hypothyroidism in the rat. **Life Sci.** 1982;30, 623–631.
 84. Pisi, E., Cavalli, G. Desoxyribonucleic acid content and mitotic activity in the kidney of the white rat in various experimental conditions. **Arch. Biol. (Liege)** 1955;66, 439–482.
 85. Braunlich, H. Postnatal development and inducibility of renal tubular transport processes in rats. **Int. J. Pediatr. Nephrol.** 1985; 6, 177–182.
 86. Braunlich, H., Jahn, F., Bartha, J. Hemodynamic parameters and renal blood flow following stimulation of renal tubular transport processes by treatment with thyroid hormones. **Pharmazie** 1987.;42, 846–848.
 87. Wijkhuisen A, Djouadi F, Vilar J, Merlet-Benichou C, Bastin J. Thyroid hormones regulate development of energy metabolism enzymes in rat proximal convoluted tubule. **Am J Physiol.** 1995;268,F634–42.
 88. Baum M, Dwarakanath V, Alpern RJ, Moe OW. Effects of thyroid hormone on the neonatal renal cortical Na⁺/H⁺ antiporter. **Kidney Int.** 1998;53,1254–8.
 89. Kinsella, J., Sacktor, B. Thyroid hormones increase Na⁺–H⁺ exchange activity in renal brush border membranes. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 1985; 82, 3606–3610.
 90. Alcalde AI, Sarasa M, Raldua D, Aramayona J, Morales R, Biber J, et al. Role of thyroid hormone in regulation of renal phosphate transport in young and aged rats. **Endocrinology.** 1999;140,1544–51.
 91. Kumar V, Prasad R. Molecular basis of renal handling of calcium in response to thyroid hormone status of rat. **Biochim Biophys Acta.** 2002;1586,331–43.
 92. Graves TK, Olivier NB, Nachreiner RF, Kruger JM, Walshaw R, Stickle RL. Changes in renal function associated with treatment of hyperthyroidism in cats. **Am J Vet Res.** 1994;55,1745–9.
 93. Price, R.G. Measurement of N-acetyl-beta-glucosaminidase and its isoenzymes in urine methods and clinical applications. **Eur. J. Clin. Chem.** 1992.; 30, 693–705.
 94. Cutler, R.E., Glatte, H., Dowling, J.T. Effect of hyperthyroidism on the renal concentrating mechanism in humans. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 1967;27, 453–460.
 95. Weston, R.E., Horowitz, H.B., Grossmann, J., Hanenson, I.B., Leiter, L., Decreased antidiuretic response to beta-hypophamine in hyperthyroidism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 1956;16, 322–337.
 96. Leaf, A., Mamby, A.R., Rasmussen, H., Marasco, J.P. Some hormonal aspects of water excretion in man. **J. Clin. Invest.** 1952; 31, 914–927.
 97. Weetman AP, Tomlinson K, Amos N, Lazarus JH, Hall R & McGregor AM. Proteinuria in autoimmune thyroid disease. **Acta Endocrinologica** 1985;109, 341–347.
 98. Moreno JM, Rodríguez-Goñomez I, Wangenstein R, Osuna A, Bueno P & Vargas F. Cardiac and renal antioxidant enzymes and effects of tempol in hyperthyroid rats. **American Journal of Physiology** 2005; 289, E776–E783.
 99. Tanwani LK, Lohano V, Broadstone VL&MokshagundamSP. Minimal change nephropathy and Graves' disease: report of a case and review of the literature. **Endocrine Practice** 2002; 8, 40–43.
 100. Tomford, R.C., Karlinsky, M.L., Buddington, B., Alfrey, A.C. Effect of thyroparathyroidectomy and parathyroidectomy on renal function and the nephrotic syndrome in rat nephrotoxic serum nephritis. **J. Clin. Invest.** 1981;68, 655–664.
 101. Tenorio-Velazquez, V.M., Barrera, D., Franco, M., Tapia, E., Hernandez-Pando, Medina-Campos, O.N., Pedraza-Chaverri, J. Hypothyroidism attenuates protein tyrosine nitration, oxidative stress and renal damage induced by ischemia and reperfusion: effect unrelated to antioxidant enzymes activities. **BMC Nephrol.** 2005;6, 12.
 102. Syme, H.M. Cardiovascular and renal manifestations of hyperthyroidism. **Vet.Clin. North Am. Small Anim. Pract.**2007; 37, 723–743.
 103. del-Rio CG, Tapia CL, Picazo AB, Ruiz Moreno JA, Hortas Nieto ML & Romero GJ. Renal failure and acquired hypothyroidism. **Pediatric Nephrology** 2003 18 290–292..
 104. Conger, J.D., Falk, S.A., Gillum, D.M. The protective mechanism of thyroidectomy in a rat model of chronic renal failure. **Am. J. Kidney Dis.** 1989;13, 217–225.
 105. Hostetter, T.H., Olson, J.L., Rennke, H.G., Venkatachalam, M.A., Brenner, B.M., 1981. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. **Am. J. Physiol.**1981; 241, F85–F93.
 106. Abbate, M., Remuzzi, G. Proteinuria as a mediator of tubulointerstitial injury. **Kidney Blood Press. Res.**1999; 22, 37–46.
 107. Mogulkoc, R., Baltaci, A.K., Aydin, L., Oztekin, E., Tuncer, I. Pinealectomy increases oxidant damage in kidney and testis caused by hyperthyroidism in rats. **Cell Biochem. Funct.**2006; 24, 449–453.
 108. Mogulkoc, R., Baltaci, A.K., Oztekin, E., Aydin, L., Tuncer, I. Hyperthyroidism causes lipid peroxidation in kidney and testis tissues of rats: protective role of melatonin. **Neuro Endocrinol. Lett.** 2005;26, 806–810.
 109. Mogulkoc, R., Baltaci, A.K., Oztekin, E., Ozturk, A., Sivrikaya, A. Short-term thyroxine administration leads to lipid peroxidation in renal and testicular tissues of rats with hypothyroidism. **Acta Biol. Hung.** 2005;56, 225–232.
 110. Mori, T., Cowley Jr., A.W., Renal oxidative stress in medullary thick ascending limbs produced by elevated NaCl and glucose. **Hypertension** 2004; 43, 341–346.
 111. Kaynar K, Ozkan G, Erem C, Gul S, Yilmaz M, Sonmez B, et al. An unusual etiology of erythropoietin resistance: Hyperthyroidism. **Ren Fail.** 2007;29,759–61.
 112. Kar PM, Hirani A & Allen MJ. Acute renal failure in a hypothyroid patient with rhabdomyolysis. **Clinical Nephrology** 2003; 60 428–429.
 113. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. **Endocrine Reviews** 1996; 17, 45–63.
 114. Singh PA, Bobby Z, Selvaraj N & Vinayagamoorthi R. An evaluation of thyroid hormone status and oxidative stress in undialyzed chronic renal failure patients. **Indian Journal of Physiology and Pharmacology** 2006; 50, 279–284.
 115. Lim, V.S., Fang, V.S., Katz, A.I., Refetoff, S. Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of the pituitary–thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. **J. Clin. Invest.**1977;60, 522–534.
 116. Hegedus, L., Andersen, J.R., Poulsen, L.R., Perrild, H., Holm, B., Gundtoft, E., Hansen, J.M. Thyroid gland volume and serum concentrations of thyroid hormones in chronic renal failure. **Nephron** 1985;40,171–174.
 117. Kutlay S, Atli T, Koseogullari O, Nergizoglu G, Duman N & Gullu S. Thyroid disorders in hemodialysis patients in an iodinedeficient

- community. **Artificial Organs** 2005; 29, 329–332.
118. Miki H, Oshimo K, Inoue H, Kawano M, Morimoto T, Monden Y, Yamamoto Y & Kita S. Thyroid carcinoma in patients with secondary hyperparathyroidism. **Journal of Surgical Oncology** 1992; 49, 168–171.
 119. Ramirez G, O'Neill W Jr, Jubiz W & Bloomer HA. Thyroid dysfunction in uremia: evidence for thyroid and hypophyseal abnormalities. **Annals of Internal Medicine** 1976; 84, 672–676.
 120. Weetman AP, Weightman DR & Scanlon MF. Impaired dopaminergic control of thyroid stimulating hormone secretion in chronic renal failure. **Clinical Endocrinology** 1981; 15, 451–456.
 121. Witzke O, Wiemann J, Patschan D, Wu K, Philipp T Saller B et al. Differential T4 degradation pathways in young patients with preterminal and terminal renal failure. **Hormone and Metabolic Research** 2007; 39, 355–358.
 122. Lo, J.C., Chertow, G.M., Go, A.S., Hsu, C.Y., 2005. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. **Kidney Int.** 2005; 67, 1047–1052.
 123. Zoccali C, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P, Mallamaci F. Low triiodothyronine: A new facet of inflammation in end-stage renal disease. **J Am Soc Nephrol.** 2005;16,2789–95.
 124. Lim VS. Thyroid function in patients with chronic renal failure. **American Journal of Kidney Diseases** 2001; 38, S80–S84.
 125. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Yilmaz MI, Rehnmark S, Witt MR, et al. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. **J Intern Med.** 2007;262,690–701.
 126. Tripepi G, Zoccali C. Low triiodothyronine and cardiovascular disease. **Circulation.** 2003;108,e29–30.
 127. Ozen KP, Asci G, Gungor O, Carrero JJ, Kircelli F, Tatar E, et al. Nutritional state alters the association between free triiodothyronine levels and mortality in hemodialysis patients. **Am J Nephrol.** 2011;33,305–12.
 128. Rotondi M, Netti GS, Rosati A, Mazzinghi B, Magri F, Ronconi E, Becherucci F, Pradella F, Salvadori M, Serio M, Romagnani P & Chiovato L. Pretransplant serum FT3 levels in kidney graft recipients are useful for identifying patients with higher risk for graft failure. **Clinical Endocrinology** 2008; 68, 220–225.
 129. Silverberg DS, Ulan RA, Fawcett DM, Dossetor JB, Grace M & Bettcher K. Effects of chronic hemodialysis on thyroid function in chronic renal failure. **Canadian Medical Association Journal** 1973;109, 282–286.
 130. Kaptein EM, Feinstein EI, Nicoloff JT, Massry SG. Serum reverse triiodothyronine and thyroxine kinetics in patients with chronic renal failure. **J Clin Endocrinol Metab.** 1983;57,181–9.
 131. Lim, V.S., Flanigan, M.J., Zavala, D.C., Freeman, R.M., 1985. Protective adaptation of low serum triiodothyronine in patients with chronic renal failure. **Kidney Int.** 1985; 28, 541–549.
 132. De Groot, L.J. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic–pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. **Crit. Care Clin.** 2006; 22, 57–86. vi.
 133. Diaz Espineira, M.M., Mol, J.A., Peeters, M.E., Pollak, Y.W., Iversen, L., van Dijk, J.E., Rijnberk, A., Kooistra, H.S. Assessment of thyroid function in dogs with low plasma thyroxine concentration. **J. Vet. Intern. Med.** 2007;21, 25–32.
 134. Daminet, S., Fifle, L., Paradis, M., Duchateau, L., Moreau, M. Use of recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyrotropin stimulation test in healthy, hypothyroid and euthyroid sick dogs. **Can. Vet. J.** 2007;48, 1273–1279.
 135. Iwaoka T, Umeda T, Nakayama M, Shimada T, Fujii Y, Miura F & Sato T. A case of membranous nephropathy associated with thyroid antigens. **Japanese Journal of Medicine** 1982 21, 29–34.
 136. Horvath F Jr, Teague P, Gaffney EF, Mars DR & Fuller TJ. Thyroid antigen associated immune complex glomerulonephritis in Graves' disease. **American Journal of Medicine** 1979; 67, 901–904.
 137. Weetman AP, Pinching AJ, Pussel BA, Evans DJ, Sweny P, Rees AJ. Membranous glomerulonephritis and autoimmune thyroid disease. **Clin Nephrol.** 1981;15,50–1.
 138. Illies F, Wingen AM, Bald M, Hoyer PF. Autoimmune thyroiditis in association with membranous nephropathy. **J Pediatr Endocrinol Metab.** 2004;17,99–104.
 139. Enríquez R, Sirvent AE, Amoro's F, Andrada E, Cabezuolo JB & Reyes A. IgA nephropathy and autoimmune thyroiditis. **Clinical Nephrology** 2002; 57, 406–407.
 140. Ikeda K, Maruyama Y, Yokoyama M, Kato N, Yamanoto H, Kaguchi Y, Nakayama M, Shimada T, Tojo K, Kawamura T & Hosoya T. Association of Graves' disease with Evans' syndrome in a patient with IgA nephropathy. **Internal Medicine** 2001; 40, 1004–1010.
 141. Gurkan S, Dikman S & Saland MJ. A case of autoimmune thyroiditis and membranoproliferative glomerulonephritis. **Pediatric Nephrology** 2009; 24, 193–197.
 142. Valentin M, Bueno B, Gutierrez E, Martinez A, Gonzalez E, Espejo B & Torres A. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with autoimmune thyroiditis. **Nefrologia** 2004; 24, 43–48.
 143. Dizdar O, Kahraman S, Genc, toy G, Ertoy D, Arici M, Altun B, Yasavul U & Turgan C. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with type 1 diabetes mellitus and Hashimoto's thyroiditis. **Nephrology, Dialysis, Transplantation** 2004;19,988–989.
 144. Mahjoub S, Ben Dhia N, Achour A, Zebidi A, Frih A & Elmay M. Primary hypothyroidism and glomerular involvement. **Annales d'Endocrinologie** 1991;52, 289–292.
 145. Nishimoto A, Tomiyoshi Y, Sakemi T, Kanegae F, Nakamura M, Ikeda Y, Shimazu K & Yonemitsu N. Simultaneous occurrence of minimal change glomerular disease, sarcoidosis and Hashimoto's thyroiditis. **American Journal of Nephrology** 2000;20,425–428.
 146. Kagiya S, Tsuruta H, Tominaga M, Morishita K, Doi Y & Onoyama K. Minimal-change nephrotic syndrome and acute renal failure in a patient with aged onset insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis. **American Journal of Nephrology** 1999;19,369–372.
 147. Calder EA, Penhale WJ, Barnes EW & Irvine WJ. Evidence for circulating immune complexes in thyroid disease. **BMJ** 1974;6,30–31.
 148. Brohee D, Delespesse G, Debisschop MJ & Bonnyns M. Circulating immune complexes in various thyroid diseases. **Clinical and Experimental Immunology** 1979;36,379–383.
 149. Akikusa B, Kondo Y, Iemoto Y, Iesato K, Wakashin M. Hashimoto's thyroiditis and membranous nephropathy developed in progressive systemic sclerosis (PSS) **Am J Clin Pathol.** 1984;81,260–3.
 150. Ebihara I, Hirayama K, Usui J, Seki M, Higuchi F, Oteki T, Kobayashi M & Yamagata K. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome associated with hyperthyroidism. **Clinical and Experimental Nephrology** 2006;10,216–221.
 151. Sasaki H, Joh K, Ohtsuka I, Ohta H, Ohhashi T, Hoashi S, Takahashi T, Tokuda T, Koyama K & Isogai Y. Interstitial nephritis associated with glomerulonephritis in a patient with Hashimoto's disease and idiopathic portal hypertension. **Internal Medicine** 1992;31,641–648.
 152. Hudde T, Heinz C, Neudorf U, Hoef S, Heiligenhaus A & Steuhl KP. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU syndrome) – comorbidity and complications in four patients. **Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde** 2007;219,528–532.
 153. Paul E, Van Why S & Carpenter TO. Hyperthyroidism: a novel feature of the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. **Pediatrics** 1999;104, 314–317.
 154. Paydas S, Balal M, Karayaylali I & Seyrek N. Severe acute renal failure due to tubulointerstitial nephritis, pancreatitis, and hyperthyroidism in a patient during rifampicin therapy. **Advances in Therapy** 2005;22,241–243.
 155. Kaptein EM, Feinstein EI & Massry SG. Thyroid hormone metabolism in renal diseases. **Contributions to Nephrology** 1982;33,122–135.
 156. Kaptein EM, Hoopes MT, Parise M & Massry SG. rT3 metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal GFR compared with normal subjects. **American Journal of Physiology** 1991;260,E641–E650.
 157. Feinstein EI, Kaptein EM, Nicoloff JT & Massry SG. Thyroid function in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. **American Journal of Nephrology** 1982;2,70–76.
 158. Junglee NA, Scanlon MF & Rees DA. Increasing thyroxine requirements in primary hypothyroidism: don't forget the urinalysis **Journal of Postgraduate Medicine** 2006;52,201–203.
 159. Chadha V & Alon US. Bilateral nephrectomy reverses

- hypothyroidism in congenital nephrotic syndrome. **Pediatric Nephrology** 1999;13, 209–211.
160. Etling N, Lenoir G & Gehin-Fouque F. Thyroid function in a child with nephrotic syndrome evolving to renal failure **Archives Françaises de Pédiatrie** 1980;37,545–548.
161. Vachvanichsanong P, Mitarnun W, Tungsinmunkong K & Dissaneewate P. Congenital and infantile nephrotic syndrome in Thai infants. **Clinical Pediatrics** 2005;44,169–174.
162. Muranjan MN, Kher AS, Nadkarni UB & Kamat JR. Congenital nephrotic syndrome with clinical hypothyroidism. **Indian Journal of Pediatrics** 1995;62,233–235.
163. Matto T. Hypothyroidism in infants with nephrotic syndrome. **Pediatric Nephrology** 1994;8,657–659.
164. Holmberg C, Antikainen M, Roñnholm K, Ala Houhala M & Jalanko H. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. **Pediatric Nephrology** 1995;9,87–93.
165. Kaptein EM, Levitan D, Feinstein EI, Nicoloff JT & Massry SG. Alterations of thyroid hormone indices in acute renal failure and in acute critical illness with and without acute renal failure. **American Journal of Nephrology** 1981;1,138–143.
166. Kursat S, Alici T & Colak HB. A case of rhabdomyolysis induced acute renal failure secondary to statin-fibrate-derivative combination and occult hypothyroidism. **Clinical Nephrology** 2005;64,391–393.
167. Birewar S, Oppenheimer M & Zawada ET Jr. Hypothyroid acute renal failure. **South Dakota Journal of Medicine** 2004;57,109–110.
168. Bernet VJ. Reversible renal insufficiency attributable to thyroid hormone withdrawal in a patient with type 2 diabetes mellitus. **Endocr Pract.** 2004;10,339–44.
169. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K & Mysliwiec M. Thyroid function, endothelium, and inflammation in hemodialyzed patients: possible relations? **Journal of Renal Nutrition** 2007;17,30–37.
170. Rodrigues MC, Santos GM, da Silva CA, Baxter JD, Webb P, Lomri N, Neves FA, Ribeiro RC & Simeoni LA. Thyroid hormone transport is disturbed in erythrocytes from patients with chronic renal failure on hemodialysis. **Renal Failure** 2004;26,461–466.
171. Kang EW, Nam JY, Yoo TH, Shin SK, Kang SW & Han SH. Clinical implications of subclinical hypothyroidism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. **American Journal of Nephrology** 2008;28, 908–913.
172. Robey C, Shreedhar K & Batuman V. Effects of chronic peritoneal dialysis on thyroid function tests. **American Journal of Kidney Diseases** 1989;13,99–103.
173. Diez JJ, Iglesias P & Selgas R. Pituitary dysfunctions in uraemic patients undergoing peritoneal dialysis: a cross sectional descriptive study. **Advances in Peritoneal Dialysis** 1995;11,218–224.
174. Junik R, Wlodarczyk Z, Masztalerz M, Odrowaz-Sypniewska G, Jendryczka E, Manitus J. Function, structure, and volume of thyroid gland following allogenic kidney transplantation. **Transplant Proc.** 2003;35:2224–6.
175. Reinhardt W, Misch C, Jockenhovel F, Wu SY, Chopra I, Philipp T, et al. Triiodothyronine (T3) reflects renal graft function after renal transplantation. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1997;46,563–9.
176. Acker CG, Flick R, Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C, et al. Thyroid hormone in the treatment of post-transplant acute tubular necrosis (ATN) **Am J Transplant.** 2002;2,57–61.
177. Berthe E, Henry-Amar M, Michels JJ, Rame JP, Berthet P, Babin E, et al. Risk of second primary cancer following differentiated thyroid cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging.** 2004;31,685–91.
178. Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, Thabane L, Ezzat S, Ibrahim-Zada I, Straus S, Brierley JD, Tsang RW, Gafni A, Rotstein L & Sawka AM. Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. **Thyroid** 2007;17,1277–1288.
179. Canchola AJ, Horn-Ross PL & Purdie DM. Risk of second primary malignancies in women with papillary thyroid cancer. **American Journal of Epidemiology** 2006;163,521–527.
180. Vezzadini C, Cremonini N, Sforza A, Presutti L & Chiarini V. Treated Wilm's tumor in childhood as potential risk factor for second thyroid cancer. **Panminerva Medica** 2002;44,275–277.
181. Wang CX, Liu LS, Chen LZ, Chen SY, Wu PG, Fei JG, et al. Characteristics of neoplasm occurrence and the therapeutic effect of sirolimus in South Chinese kidney transplant recipients. **Transplant Proc.** 2006;38,3536–9.
182. Yu F, Chen M, Gao Y, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH & Wang HY. Clinical and pathological features of renal involvement in propylthiouracil-associated ANCA-positive vasculitis. **American Journal of Kidney Diseases** 2007;49,607–614.
183. Wang LC, Tsai WY, Yang YH & Chiang BL. Methimazole-induced lupus erythematosus: a case report. **Journal of Microbiology, Immunology, and Infection** 2003;36,278–281.
184. Calañas-Continente A, Espinosa M, Manzano-García G, Santamaría R, Lopez-Rubio F & Aljama P. Necrotizing glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage associated with carbimazole therapy. **Thyroid** 2005;15,286–288.
185. Allagui MS, Hfaiedh N, Croute F, Guermazi F, Vincent C, Soleilhavoup JP & El Feki A. Side effects of low serum lithium concentrations on renal, thyroid, and sexual functions in male and female rats. **Comptes Rendus Biologies** 2005;328,900–911.
186. Bendz H & Aurell M. Adverse effects of lithium treatment and safety routines. **Lakartidningen** 2004;101,1902–1906.
187. Iglesias P. Repercusiones del tratamiento con amiodarona sobre la función tiroidea y su manejo actual. **Endocrinología y Nutrición** 2007;54,354–370.
188. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F & Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. **Endocrine Reviews** 2001;22,240–254.
189. Morales AJ, Barata JD, Bruges M, Arevalo MA, Gonzalez de Buitrago JM, Palma P, et al. Acute renal toxic effect of amiodarone in rats. **Pharmacol Toxicol.** 2003;92,39–42.
190. Paydas S, Balal M, Karayaylali I & Seyrek N. Severe acute renal failure due to tubulointerstitial nephritis, pancreatitis, and hyperthyroidism in a patient during rifampicin therapy. **Advances in Therapy** 2005;22,241–243.
191. KirkAD, Hale DA, Swanson SJ & Mannon RB. Autoimmune thyroid disease after renal transplantation using depletion induction with alemtuzumab. **American Journal of Transplantation** 2006;6,1084–1085.
192. Umemoto S, Izumi K & Kanno H. Two cases of hyperthyroidism induced by interferon-alpha therapy for renal cell carcinoma. **Hinyokika Kyo** 2007;53,225–229.
193. Stein EM & Rivera C. Transient thyroiditis after treatment with lenalidomide in a patient with metastatic renal cell carcinoma. **Thyroid** 2007; 17,681–683.
194. Feldman DR, Martorella AJ, Robbins RJ & Motzer RJ. Re: hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. **Journal of the National Cancer Institute** 2007;99,974–975.
195. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, Salas R, Garcia J, Wood L, Reddy S, Dreicer R & Bukowski RM. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. **Journal of the National Cancer Institute** 2007;99,81–83.
196. Holst JP, Burman KD, Atkins F, Umans JG, Jonklaas J. Radioiodine therapy for thyroid cancer and hyperthyroidism in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. **Thyroid.** 2005;15,1321–31
197. Kaptein EM, Levenson H, Siegel ME, Gadallah M, Akmal M. Radioiodine dosimetry in patients with end-stage renal disease receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis therapy. **J Clin Endocrinol Metab.** 2000;85,3058–64.

Recebido em: 01-10-2012

Revisado em: 16-10-2012

Aceito em: 23-10-2012

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Leilane Vensão

Rua Urbano Lopes, 366, apto 101.

Curitiba, PR.

CEP 80050-520

ARTIGO DE REVISÃO

DOENÇA CELÍACA: UMA VISÃO ALÉM DA GASTROENTEROLOGIA

CELIAC DISEASE: A VIEW BEYOND GASTROENTEROLOGY

JULIANA ARRAIS*

Descritores: Doença celíaca, Glúten, Anticorpo transglutaminase, Anticorpo anti-endomíseo
Key words: Celiac disease, Glúten, Anti tissue transglutaminase, Endomysial antibody

Resumo

Doença do intestino delgado caracterizada por inflamação de mucosa, atrofia de vilosidades e hiperplasia de criptas, a qual ocorre devido exposição à dieta com glúten e demonstra melhora após exclusão do glúten da dieta. Ocorre principalmente em brancos descendentes de europeus. Prevalência de 1:300-1:500 na maioria dos países. A taxa de mulheres para homens com DC é de 2:1. O benefício de rastrear casos assintomáticos ainda não foi estabelecido. Resulta da ativação de uma resposta imune tanto humoral (células B) quanto celular (células T) à exposição aos glúten (prolamina e gluteninas) do trigo, cevada, centeio e, raramente, aveia, em uma pessoa geneticamente susceptível. O HLA-DQ2 é encontrado em até 95% dos pacientes com DC, enquanto a maioria dos restantes tem HLA-DQ8. Doença clássica inclui 3 características: atrofia vilositária; sintomas de mal absorção como esteatorréia, perda peso, ou outros sinais de deficiência de nutrientes ou vitaminas; e resolução da lesão mucosa e dos sintomas com a dieta sem glúten, dentro de semanas a meses. No entanto, poucos pacientes apresentam a doença na forma clássica e a maioria apresenta doença atípica ou assintomática. Pode estar associada com diversas outras doenças, tais como, Diabetes mellitus tipo 1, tireoidite auto-imune, dermatite herpetiforme, deficiência seletiva de IgA, síndrome de Down, entre outras. Além disso, está relacionada a aumento de mortalidade e risco de neoplasia, especialmente linfoma e câncer gastrointestinal. O diagnóstico é feito através da sorologia (antiendomíseo IgA e antitransglutaminase tecidual IgA) e biópsia de duodeno (pelo menos 4 fragmentos) positivas, com melhora dos sintomas após dieta sem glúten. O tratamento baseia-se fundamentalmente na dieta isenta de glúten. Após início do tratamento ocorre remissão clínica, além de negatização sorológica e normalização histológica. Desta forma, fica evidente a importância do diagnóstico precoce e início do tratamento. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1492-1499.**

Abstract

Celiac disease (CD) can be defined as a small bowel disorder characterized by mucosal inflammation, villous atrophy, and crypt hyperplasia, which occur upon exposure to dietary gluten and which demonstrate improvement after withdrawal of gluten from the diet. It occurs primarily in whites of northern European ancestry. The prevalence is of 1:300 to 1:500 in most countries. The relation of involvement between woman and man is 2:1. The benefit of screening everybody is not established yet. It results from activation of autoimmune answer (Lymphocytes B and T) against gluten from wheat, rye, and barley in a genetic susceptible person. HLA-DQ2 is seen in 95% of patients with celiac disease, while the others have HLA-DQ8. Classic disease includes three factors: villous atrophy; symptoms of mal absorption such as steatorrhea, weight loss, or other signs of nutrient or vitamin deficiency; and resolution of the mucosal lesions and symptoms upon withdrawal of gluten-containing foods, usually within a few weeks to months. However, few patients presents with classic disease – most are asymptomatic or have atypical disease. CD is associated with lots of others

diseases, such as, Dermatitis herpetiformis, Diabetes mellitus type 1, Selective IgA deficiency, Down Syndrome and Thyroid disease. Furthermore, is related with increase in mortality and neoplasia, specially Lymphoma and gastrointestinal cancer. The diagnosis is done with positives serologic tests (IgA anti tissue transglutaminase and IgA endomysial antibodies) and duodenum biopsy (at least 4 fragments), with clinical improvement after gluten free diet. The most important in treatment of celiac disease is the elimination of gluten in the diet. After beginning treatment occurs relief of symptoms, serologic negative and histologic normalization. Thus, it is evident the importance of early diagnosis and onset of treatment. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1492-1499.**

INTRODUÇÃO

Enteropatia sensível ao glúten - doença do intestino delgado, caracterizada por inflamação de mucosa, atrofia de vilosidades e hiperplasia de criptas, a qual ocorre devido exposição a dieta com glúten e melhora após exclusão do glúten da dieta (1). Também pode ser denominada *espru* celíaco, enteropatia glúten-sensível ou *espru* não tropical (2).

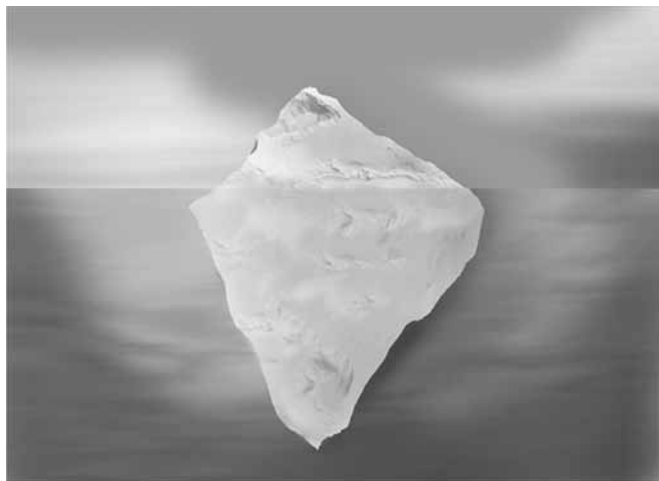
Doença celíaca (DC) foi descrita por *Samuel Gee* em 1888 num trabalho intitulado "A afecção celíaca". A causa da doença celíaca ficou inexplicada até que o pediatra holandês *Willem K Dicke* reconhecesse a associação entre consumo de pão e cereais e diarreia. Esta observação foi corroborada quando, durante períodos de privação de comida, durante a Segunda Guerra Mundial, os sintomas dos pacientes melhoravam quando o pão era substituído por comidas não convencionais, as quais não continham cereais (3).

A lesão da doença no intestino delgado proximal foi descrita em 1954. Os primeiros achados foram inflamação da mucosa, hiperplasia de criptas e atrofia de vilosidades. (3)

EPIDEMIOLOGIA

Ocorre principalmente em brancos descendentes de europeus. Prevalência de 1:300-1:500 na maioria dos países com prevalência regional, não explicada (4). A taxa de mulheres para homens com DC é de 2:1. Estudo em 2000 americanos doadores de sangue sugeriu prevalência de 1:250 baseado em teste anti-endomíseo. Estes achados indicam que o número dos chamados casos assintomáticos/forma silenciosa é muito maior que o número de pacientes com a forma clássica da doença – assumindo características de *iceberg* - há muito mais casos não diagnosticados (abaixo da linha d'água) que diagnosticados (acima da linha d'água). No entanto o tamanho do *iceberg*, apesar da diferença regional, é o mesmo no mundo inteiro, mas os estudos mostram uma maior submersão do *iceberg* nos USA (2). Contudo, o benefício de rastrear casos assintomáticos ainda não foi estabelecido. O rastreamento poderia reconhecer e tratar estados de desnutrição não diagnosticados, resolver sintomas discretos, reduzir o risco de malignidade, o que requer adesão dos pacientes assintomáticos a um regime dietético difícil que pode levar a diminuição da qualidade de vida (3).

*Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário Santa Casa de Curitiba
E-mail: juliana.arraimed@gmail.com



O iceberg celíaco

PATOGÊNESE

Resulta da ativação de uma resposta imune tanto humoral (células B) quanto celular (células T) à exposição ao glúten (prolamina e gluteninas) do trigo, cevada, centeio e, raramente, aveia, em uma pessoa geneticamente susceptível. A susceptibilidade genética é sugerida pela alta concordância entre gêmeos homocigóticos (próxima a 70%) e pela associação com certos antígenos leucócitos humanos (HLA) tipo II. O HLA-DQ2 (DQA1*0501/DQB1*0201) é encontrado em até 95% dos pacientes com DC, enquanto que HLA-DQ8 (DQB1*0201 ou DQA1*0501) manifesta-se nos 5% restantes (2,3,4). Estes haplótipos são necessários, mas não suficientes, para desencadear a doença (4). Atualmente são conhecidos cerca de 39 genes responsáveis pela reação inflamatória e ativação do sistema imune (6). A DC tem mecanismo auto-imune, e é uma das poucas na qual são conhecidos o fator ambiental desencadeante - o glúten, e o auto-antígeno envolvido - a transglutaminase. Descoberta em 1997, a transglutaminase (TGt) é o principal antígeno endomisial alvo na lesão tecidual (3,4,5). O glúten é digerido por enzimas luminais e da borda em escova, em aminoácidos e peptídeos. A gliadina é um peptídeo que induz resposta imune inata através de mudanças no epitélio intestinal e ativação do sistema imune de adaptação através de alterações na lamina própria. O dano epitelial produzido pela gliadina aumenta a expressão da IL15 pelos enterócitos, que ativa os linfócitos intra epiteliais induzindo a expressão do NK-G2D, um ativador de receptor extremamente citotóxico (natural killer). Estes linfócitos citotóxicos destroem o enterócito, que expressam na sua superfície uma proteína de estresse denominada MIC-A. Através do processo inflamatório a gliadina penetra na lamina própria onde é deamidada (o que aumenta sua antigenicidade), pela enzima tecidual transglutaminase (TGt), que se localiza predominantemente na região extracelular subepitelial da mucosa e apresentada às moléculas HLA DQ2 e/ou DQ8. A mucosa intestinal de pacientes com DC apresenta uma população de linfócitos T CD4 que reconhece estes peptídeos quimicamente modificados por meio de receptores de célula T complementar e emite resposta do tipo Th1 e/ou do tipo Th2. As células Th1 secretam TNF alfa que estimula a secreção de metaloproteinase (MMP) pelos fibroblastos, o que leva à destruição por dissolução do tecido conjuntivo. *In vitro* a inibição TNF alfa e das MMP previne o dano enteral. Simultaneamente existe uma resposta TH2 a nível intestinal, o que resulta em formação de auto-anticorpos que dirigidos contra a transglutaminase tecidual também contribui para a lesão enteral (7,8).

CONTRIBUIÇÃO AMBIENTAL

A amamentação funciona como um fator de proteção, enquanto a introdução precoce do glúten na dieta, antes dos 4

meses de vida funciona como fator desencadeante. Após os 7 meses o risco parece diminuir. A infecção na infância pelo rotavírus também é um risco para o desenvolvimento de DC (8). O fumo em alguns estudos tem mostrado uma relação inversa com DC, com influência na resposta imune das células T e B, além de diminuir a permeabilidade intestinal fator importante na DC. No entanto ainda é controversa a relação entre fumo e DC (3,5).

CLASSIFICAÇÃO

A combinação de dados sorológicos, genéticos e histológicos possibilitou a classificação da doença celíaca nos seguintes tipos (1,3,4):

Doença clássica: com anticorpos positivos inclui 3 características: atrofia vilositária, com sintomas de mal absorção como diarreia e/ou esteatorréia, perda peso com sinais de deficiência de nutrientes ou vitaminas e resolução da lesão mucosa e dos sintomas com a dieta sem glúten, dentro de semanas a meses.

Doença atípica: sintomas gastrointestinais mínimos. Podem apresentar anemia, defeitos esmalte dentário, osteoporose, artrite, aumento de transaminases, sintomas neurológicos ou infertilidade. No entanto, maioria dos pacientes apresenta lesão mucosa grave e possuem os anticorpos específicos da doença celíaca.

Doença assintomática ou silenciosa: o diagnóstico é feito de forma incidental baseado em rastreamento de anticorpos contra gliadina e transglutaminase. Embora estes pacientes freqüentemente apresentem alteração na mucosa intestinal, típica da doença celíaca, não apresentam sintomas. Geralmente os sintomas são discretos, sendo o principal a fadiga.

Doença latente: mucosa jejunal normal com sintomas mínimos ou assintomáticos. Duas variantes: 1) doença celíaca prévia, usualmente na infância, na qual paciente se recuperou completamente com dieta livre de glúten e se manteve "silencioso" mesmo com reintrodução da dieta normal. Esta forma pode ser transitória e pacientes devem ser mantidos em constante vigilância, 80% desenvolverão no futuro algum grau de atrofia de vilosidades. 2) Mucosa intestinal normal previamente diagnosticada durante dieta com glúten, com doença celíaca se desenvolvendo mais tarde.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Embora seja considerada classicamente uma doença da infância, a doença celíaca também é freqüentemente diagnosticada em adultos.

Os sintomas gastrointestinais clássicos são diarreia volumosa, com mal cheiro, fezes flutuantes devido esteatorréia e flatulência. A má absorção de nutrientes e vitaminas causa déficit de crescimento, perda peso, anemia grave, distúrbios neurológicos devido deficiência de vitamina B, e osteopenia/osteoporose devido deficiência de vitamina D e cálcio. É rara a doença clássica com sintomas exuberantes em adultos.

A maioria dos pacientes apresenta sintomas discretos e inespecíficos como fadiga, deficiência de ferro discreta ou elevação inexplicada de aminotransferases. Estes indivíduos são diagnosticados durante programas de rastreamento ou durante endoscopia realizada por outra razão. Em adultos é importante estar atento para sintomas como diarreia crônica, perda de peso, fadiga, anemia e distensão abdominal que aparece em cerca de 40-50% dos casos (2,4,5,8,9).

Em crianças atraso do desenvolvimento psicomotor, vômitos, diarreia, dores abdominais, irritabilidade e fraqueza devem ser investigados como doença celíaca, principalmente naquelas em que exista história de doença auto-imune materna e que foram introduzidas precocemente na dieta rica em glúten (2,7,10). Portadores de síndrome de Down ou de Turner com ou sem diabetes tipo 1 devem ser monitorados

para DC (8,11,12).

Estabelecer o diagnóstico da doença sub clínica é importante por 4 motivos: risco de malignidade, presença de deficiências nutricionais não suspeitadas, associação com recém-nascido de baixo peso em mães acometidas, ocorrência de desordens auto-ímmunes concomitantes (1,2).

Alguns estudos demonstraram que a prevalência de doenças auto-ímmunes (ex: DM tipo 1, vasculites/doenças do colágeno, tireoidite auto-ímmune) está relacionada com a duração da doença celíaca não diagnosticada, podendo atingir mais de 30% dos pacientes diagnosticados após os 20 anos de idade. Contudo, esta relação ainda não está bem estabelecida e parece envolver predisposição genética (11,12).

Sintomas não gastrointestinais:

Doença neuropsiquiátrica: Os sintomas neurológicos mais comuns incluem cefaléia, distímia e neuropatia periférica. Ataxia, depressão, ansiedade e epilepsia também podem ocorrer. Dieta sem glúten melhora cefaléia e o humor, porém não melhora neuropatia. Alguns déficits neurológicos podem ser devido às deficiências de vitaminas dos complexos B e E (4).

Deficiência de ferro e vitamínica: a doença celíaca pode ser uma causa freqüente de anemia ferropriva. Incidência de doença celíaca chega a 20% nos não respondedores a reposição de ferro. Deficiência de ácido fólico e de complexo de vitamina B ocorre em pacientes com longo tempo de doença tanto devido aos sintomas desabsortivos como pela falta de ingestão de tais vitaminas, pois os alimentos industrializados que levam trigo são fortificados, na sua grande maioria, com vitaminas do complexo B e folatos. A diarreia desabsortiva pode estar associada a sangramento oculto (2,5,8).

Artrite e Doença do metabolismo ósseo: uma alta prevalência de osteoartrite tem sido descrita na doença celíaca, porém não está claro se há uma relação causal. A doença óssea é muito comum na doença celíaca e pode ocorrer em pacientes sem sintomas gastrointestinais. Estudos mostram que pacientes com doença celíaca apresentam redução da densidade mineral óssea na coluna e fêmur, e também uma maior incidência de osteoporose na coluna lombar. Estes pacientes podem apresentar hiperparatireoidismo secundário devido à deficiência de vitamina D. Osteomalácia também pode ser encontrada, porém, com prevalência ainda desconhecida. Em adultos, perda de densidade óssea no esqueleto periférico pode persistir apesar da aparente normalização do esqueleto axial após dieta isenta de glúten. Nas crianças e adolescentes, no entanto, ocorre normalização da densidade mineral óssea e dos marcadores de metabolismo ósseo (2). O risco de fratura óssea aumenta discretamente em celíacos, principalmente naqueles em que a doença é francamente sintomática e/ou nos não aderentes à dieta (13). Um estudo publicado por *Morini* e cols. mostrou que indivíduos com hepatopatia auto-ímmune, com osteoporose, são considerados de risco para DC e devem ser rastreados com dosagem de anticorpos (2,13). Este diagnóstico deve ser lembrado sempre diante de osteoporose não explicada, apesar do *screening* para doença celíaca nestes indivíduos ainda não ser sistematicamente indicado (14). Apesar de existir ganho de massa óssea com o tratamento, cerca de 21% dos pacientes têm osteoporose persistente (12).

Hipoesplenismo: apesar de freqüente, a patogênese é desconhecida. Profilaxia com vacina anti-pneumocócica tem sido sugerida.

Doença renal: Deposição glomerular de IgA é comum, ocorrendo em mais de 1/3 dos pacientes. A grande maioria dos afetados não apresentam manifestações clínicas, talvez por não haver associação com ativação do complemento (1,5).

Hemosiderose pulmonar idiopática: chamado de síndrome de *Lane-Hamilton*. A DC, de forma não explicada, é uma doença associada à hemosiderose e, portanto, devem ser realizados

dosagens de anticorpos, pois a dieta livre de glúten está associada a remissão dos sintomas pulmonares.

Risco de malignidade e mortalidade: O risco de malignidade nestes pacientes não é conhecido, embora pareça ser menor que em pacientes com sintomas de má absorção. No entanto, uma vez que a doença esteja em remissão com dieta sem glúten, o risco se aproxima da população normal. Outros estudos observacionais têm demonstrado aumento de risco de câncer em celíacos, como neoplasia de orofaringe, esôfago e linfoma não *Hodgkin*. A associação parece ser mais forte para linfoma, principalmente de jejuno (3,5).

CONDIÇÕES ASSOCIADAS

Dermatite herpetiforme: Apresenta-se sob forma de lesões cutâneas pápulo vesiculares, extremamente pruriginosas, principalmente nos cotovelos, joelhos e quadril. As lesões são graves podem não estar associadas a sintomas gastrointestinais (2,5,15). No entanto os achados de biopsia são de franco envolvimento intestinal (5). O diagnóstico é confirmado por biópsia e a histologia mostrando depósito de IgA ao longo da membrana basal. Existe melhora das lesões com a dieta sem glúten associada à dapsona ou sulfapiridina (2,5). O tratamento com completa resolução das lesões pode durar anos. Anticorpos anti-transglutaminase tecidual estão elevados nestes pacientes com 98% sensibilidade e 89% especificidade. Estão associados ao HLA DQA1*0501 e B1*-02, que codifica heterodímeros do HLA-DQ2 em 95% dos pacientes contra 40% do grupo controle (2,3). Associa-se a outras doenças auto-ímmunes principalmente as colagenoses e ao linfoma, que se desenvolve concomitante a DC. A resolução da dermatite diminui a incidência de linfomas (16). Apresenta-se entre a segunda e quarta década de vida com uma prevalência maior em homens (2:1), apresentando o sexo masculino um maior envolvimento de região oral e genital (15).

Diabetes mellitus: Em vários relatos, aproximadamente 2,6-7,8% dos adultos com DM tipo 1 tem autoanticorpos contra endomísio ou contra transglutaminase tecidual. A maioria destes pacientes são assintomáticos, diagnosticados com DC através de biópsia de intestino delgado. A prevalência aumentada de DC em pacientes com DM1 é devido em parte, a sobreposição da susceptibilidade genética para as duas doenças conferida pelo HLA-DR3/DQ2. Este haplótipo está presente em mais de 90% dos pacientes com DC e 55% daqueles com DM1, comparados com apenas 20-25% da população geral de descendência européia. Outro alelo HLA classe II importante para DC, DQ8, também confere risco ao DM1 (10,11,17,18,19). No entanto o risco das duas doenças acontecer em um mesmo indivíduo pode acontecer fora da sobreposição do sistema HLA(17,18). A combinação de alelos, associados a fatores ambientais desencadeia em alguns indivíduos DM tipo1 e em outros DC. Outros indivíduos combinam suscetibilidade genética com risco ambiental, e desencadeiam DC e DM através de uma combinação única de alelos no caso do DM1 e DC o SH2B3 no cromossoma 12q24, fora da região dos complexos de antígenos de histocompatibilidade (17,18).

A idade de início e gravidade do DM1 parecem não ser influenciadas pela presença da DC. Além disso, DC não parece ser gatilho para auto-ímmunidade desencadeando diabetes, como sugerido em relatos anteriores, pois auto-anticorpos celíacos geralmente se desenvolvem após início do diabetes (19). Ainda não está claro se dieta isenta de glúten melhora o diabetes. Um estudo recente sugeriu que adultos com DM1 e DC sem diagnóstico apresentam pior controle glicêmico e apresentam maior prevalência de retinopatia e nefropatia diabética (10). Existem recomendações em relação ao rastreamento de pacientes com DM1 para DC usando auto-anticorpos anti-transglutaminase (11). Baseado no risco de desenvolvimento posterior da DC, em diabéticos inicialmente com sorologia negativa, recomenda-se que os testes sorológicos sejam repetidos

anualmente (11,19,20). Existem evidências de um maior risco de instalação da DC nos primeiros anos após o diagnóstico do DM1(12). Crianças com DM1 que apresentem sintomas de DC mostram benefício com dieta sem glúten (11). Em casos assintomáticos, o benefício parece se limitar ao crescimento e ganho de massa óssea. Razões adicionais para rastrear são o aumento do risco de hipoglicemia e aumento da hemoglobina glicada em crianças sem tratamento, porém a relação dieta sem glúten e melhora da HbA1c não foi comprovada na maioria dos estudos (11,20).

Hipotireoidismo: ocorre em 5-15% dos pacientes com DC com risco 4 vezes maior do que no grupo controle. DC ocorre em 2-5% das pessoas com doença auto-imune da tireóide, significativamente mais prevalente que no controle (20).

Sugere-se fazer testes sorológicos em busca de DC em todos os pacientes hipotiroideos aderentes à terapia, que necessitem de doses elevadas de levotiroxina, mesmo que não exista clínica típica para DC (20,21). A levotiroxina é absorvida principalmente no jejuno e íleo proximal, ambas regiões, tipicamente afetadas pela DC. A dose de levotiroxina reduz após tratamento da DC com isenção de glúten na dieta (21,22). A doença auto-imune da tireóide geralmente é subclínica com ausência de bócio, atrofia de tireóide. Um estudo recente mostrou que 43% dos pacientes com tireoidite submetidos a biópsia tinham aumento de receptor para células T em linfócitos intra-epiteliais com ativação das células T da mucosa, típica de DC (23).

Deficiência seletiva de IgA: DC parece ocorrer em 8% dos pacientes com esta deficiência. Ao contrário, deficiência IgA ocorre em 2,6% dos pacientes com DC (12,20). Deve-se sempre rastrear DC nestes indivíduos através de dosagem de anticorpos antitransglutaminase tecidual IgG (22).

Doença hepática: DC pode estar associada a aumento inespecífico e discreto das transaminases (24). Uma meta-análise mostrou que em hipertransaminasemia criptogênica, a sorologia para DC foi positiva em 6% e com biópsia duodenal sugerindo DC em 4%. Além disso, encontrou 27% de pacientes recentemente diagnosticados para DC com aumento de transaminases (25). DC pode estar associada com doença hepática avançada (cirrose biliar primária, hepatite autoimune, colangite esclerosante, fibrose hepática congênita) e a DC pode contribuir ou ser a causa desta doença hepática grave, a qual pode melhorar com dieta isenta de glúten. (3). Recomenda-se dosagem sorológica diagnóstica de DC em portadores de hepatite B devido a alta prevalência de DC em portadores desta doença (24). A dieta pobre em glúten melhora a sorologia assim como os achados anatomopatológicos (25).

Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE): pacientes com DC não tratados, apresentam, freqüentemente, sintomas intensos da DRGE. Dieta isenta de glúten alivia os sintomas (26).

Doença inflamatória intestinal (DII): existe associação entre retocolite colagenosa ou linfocítica em portadores de DC. É mais freqüente o aparecimento de doença de Crohn secundária em celíacos do que na população geral. Em pacientes idosos com DC e anemia persistente ao tratamento dietético deve ser indicada a colonoscopia, devido a maior incidência de neoplasia de cólon (27).

Alterações sexuais e fertilidade: mulheres com DC sem tratamento podem ter aumento na freqüência de anormalidades

reprodutivas: atraso na menarca, menopausa precoce, amenorréia secundária, aborto espontâneo recorrente e infertilidade. No entanto, de forma geral, mulher com DC tem a mesma fertilidade que mulher normal.

Infertilidade masculina, caracterizada por alterações na morfologia e mobilidade dos espermatozoides, assim como painel bioquímico de resistência androgênica (aumento testosterona e LH) têm sido descritos na DC. Modificação dietética pode normalizar estas alterações bioquímicas (28).

Coração e doença celíaca: estudos sugerem que em torno de 5% dos casos de miocardite auto-imune e miocardiopatia dilatada idiopática se deve a DC, geralmente não diagnosticada (3). A doença inflamatória intestinal pela ingestão de glúten aumenta a secreção de citocinas, e a transglutaminase agindo como auto-antígeno, contribui para a perpetuação da inflamação, aumenta a freqüência de cardiomiopatia idiopática e de distúrbios de condução (29). Apesar dos estudos não serem conclusivos para o aumento de doença aterosclerótica em celíacos, encontrou-se aumento da atividade da transglutaminase e seu metabólicos em placas ateroscleróticas destes pacientes (30).

Glossite atrófica: lesões orais com eritema e atrofia, dor ou sensação de queimadura na língua tem sido descritas em associação com DC e respondem a dieta sem glúten. Muitas vezes é a primeira queixa no celíaco e deve ser sempre um sinal de alerta a presença de glossite atrófica idiopática (31).

Pancreatite: um grande estudo com 14.000 descreveu aumento do risco de pancreatite aguda e principalmente crônica, em pacientes com DC diagnosticada na fase adulta. A explicação para esta associação é desconhecida, talvez fatores nutricionais, doença intestinal inflamatória e reação imunológica possam estar envolvidos (32).

Lesões neurológicas: ataxia e polineuropatia são as alterações neurológicas mais importantes (8,19,22).

DIAGNÓSTICO

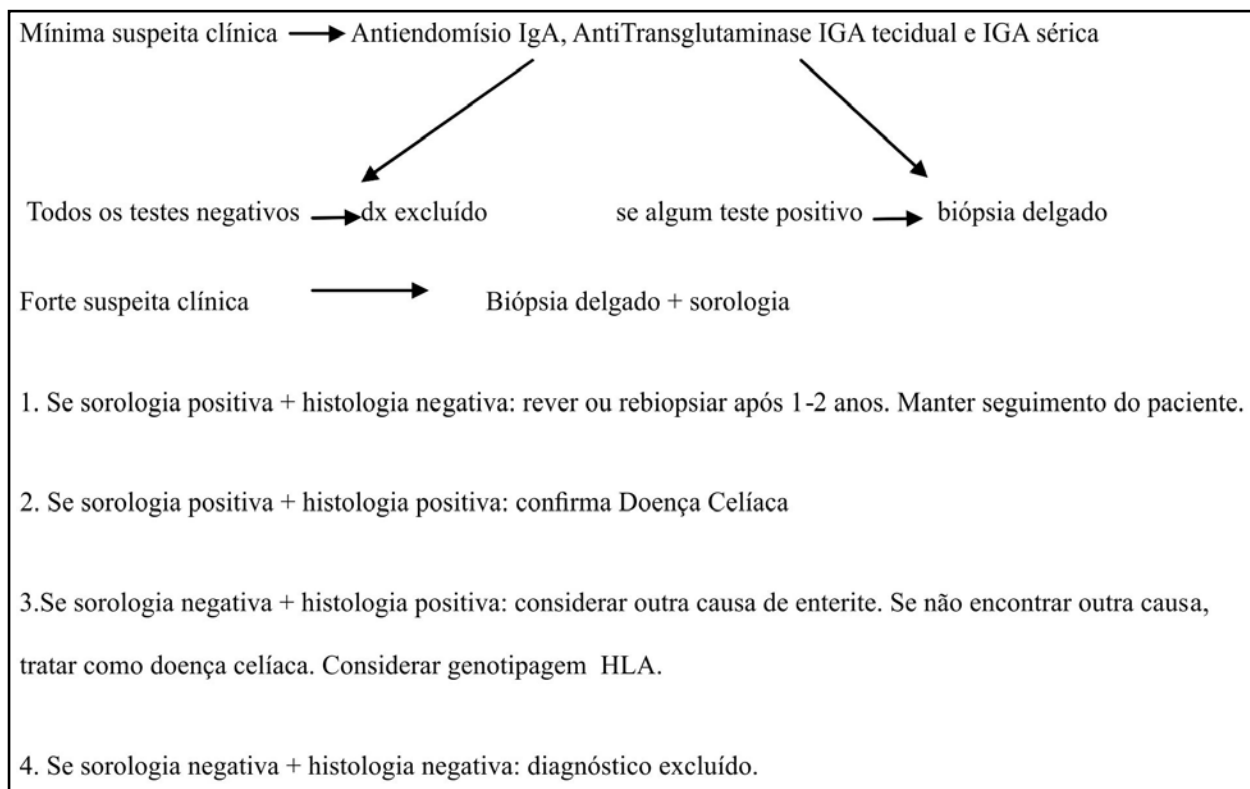
Quais indivíduos deveriam ser submetidos a testes diagnósticos para DC?

1. Sintomas gastrointestinais incluindo diarreia crônica ou recorrente, má absorção, perda de peso, distensão abdominal. Nesta sintomatologia estão também incluídos pacientes com sintomas sugestivos de síndrome do intestino irritável e intolerância a lactose grave.

2. Indivíduos, sem outras explicações, para sinais e sintomas tais como anemia ferropriva, deficiência de folato e vitamina B12, elevação de aminotransferases persistente, baixa estatura, puberdade atrasada, perda fetal recorrente, recém nascidos pequenos para idade gestacional, redução fertilidade, estomatite aftosa, hipoplasia esmalte dentário, neuropatia periférica idiopática, ataxia cerebelar não hereditária ou enxaqueca recorrente.

3. Indivíduos sintomáticos com alto risco para doença celíaca, incluindo pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 ou outra desordem auto-imune, parentes de primeiro e segundo grau com doença celíaca, pacientes com síndromes de *Turner*, *Down* ou *Williams*.

Não se recomenda rastreamento da população geral nem em pacientes com osteoporose, exceto se existe manifestações clínicas ou laboratoriais sugestivas.



*Adaptado de: World Gastroenterology Organization Practice Guidelines: Doença Celíaca. Fevereiro/2005.

OS TESTES SOROLÓGICOS

Como regra geral, a investigação deve iniciar com testes sorológicos (1,2,5). Os mais sensíveis e específicos são anticorpos antitransglutaminase tecidual IgA e antiendomísio IgA, com acurácia diagnóstica equivalentes. Por outro lado, anticorpo anti gliadina não é usado rotineiramente, devido baixa sensibilidade e especificidade.

Anticorpo Antiendomísio IgA: os anticorpos mais sensíveis são os da classe IgA e chegam a ter 100% de acurácia. Os anticorpos IGA endomísial ligam-se ao endomísio, o tecido conjuntivo ao redor do músculo, produzindo um padrão específico visualizado pela imunofluorescência (31,32,33). O uso automatizado de enzimas ligadas no imunoensaio tornou o exame mais acessível para o paciente. O antígeno alvo tem sido identificado como a transglutaminase, auto-antígeno, necessário para o desenvolvimento da DC (34). Seus níveis caem durante dieta livre de glúten e o teste freqüentemente se torna negativo em pacientes tratados. O resultado do teste é simplesmente reportado em positivo ou negativo, visto que mesmo baixos títulos têm alta especificidade para DC (35,36). Este teste é caro e operador dependente (4).

Anticorpo antitransglutaminase tecidual: anticorpos altamente sensíveis (90%) e específicos (95%) para DC. Testes ELISA anti-tTG IgA está disponível na maioria dos laboratórios e é mais fácil e mais barato, do que a imunofluorescência. Tem sido indicado como teste de rastreamento em indivíduos suspeitos de DC (36).

Anticorpo anti gliadina IGA e IgG: gliadinas são proteínas do trigo comumente denominadas de glúten. Gliadina purificada é usada como antígeno no método ELISA na detecção de anticorpos anti gliadina. A dosagem deste anticorpo foi muito utilizada no passado para diagnóstico de DC (2). Níveis séricos são geralmente elevados em pacientes com DC sem tratamento. Bastante utilizado em crianças menores de 2 anos de idade (10). Apresenta moderadas sensibilidade e especificidade, porém o valor preditivo positivo na população geral é baixo. Alguns indivíduos normais apresentam níveis séricos elevados de anticorpo anti gliadina. Os níveis decrescem com

o tratamento da DC.

Como interpretar os exames sorológicos?

Revisão sistemática da literatura demonstrou sensibilidade e especificidade de IgA antiendomísio e IgA antitransglutaminase tecidual superior a 95% e 100%, respectivamente. No entanto, a literatura suporta ampla variação na sensibilidade e especificidade dos testes entre os laboratórios. Em indivíduos com deficiência de IGA deve-se dosar IgG anti transglutaminase, este teste não é recomendado para diagnóstico devido a possíveis diagnósticos falso negativos. Quando isto acontece de anticorpo IgG anti gliadina desamidada tem maior sensibilidade e especificidade do que o antitransglutaminase IgG (37). A sensibilidade dos testes pode, ainda, variar com gravidade da doença. Pode haver reversão clínica laboratorial e histológica da doença mesmo quando retornam à dieta rica em glúten (4).

ENDOSCOPIA E BIÓPSIA COMO DIAGNÓSTICO

Paciente com anticorpos IgA antiendomísio ou antitransglutaminase tecidual positivos devem ser submetidos a endoscopia digestiva alta com biópsia de duodeno, coletando-se diversos fragmentos, no mínimo quatro, do bulbo duodenal da segunda e terceira porções do duodeno. Pacientes com biópsia de pele confirmando dermatite herpetiforme tem diagnóstico de DC sem necessidade de biópsia intestinal. As características histológicas podem variar desde aumento de linfócitos intra-epiteliais (>25/100 enterócitos) até mucosa lisa com atrofia, com completa perda de vilosidades, aumento da apoptose epitelial e hiperplasia de criptas. Pode ser encontrada atrofia de mucosa como falso positivo em corte do material, não longitudinal ou falso negativo quando poucos espécimes são retirados e a biópsia é feita em zona sã do delgado (38).

A gravidade da lesão histológica no intestino delgado não necessariamente correlaciona-se com a gravidade dos sintomas. Há um decréscimo no gradiente de gravidade do intestino delgado proximal para distal, correlacionando com a maior concentração de glúten na região proximal (2,3,4,5).

As lesões biopsiadas são classificadas de acordo com Classificação de Marsh-Oberhuber (39).

- *Lesão tipo 0: aumento de linfócitos intra-epiteliais;
- *Lesão tipo 1: infiltrativa;
- * Lesão tipo 2: hiperplásica;
- *Lesão tipo 3: destrutiva (mucosa lisa com atrofia total, perda completa de vilosidades, aumento de apoptose epitelial e hiperplasia de criptas);
- *Lesão tipo 4: hipoplásica (característico do linfoma de células T).

O diagnóstico é confirmado quando há concordância entre resultados sorológicos, achados na biópsia e quando sintomas melhoram após início de dieta sem glúten. A demonstração da normalização histológica nem sempre é necessária (4,37,38).

Resposta sintomática a dieta sem glúten não é sensível nem específica para diagnóstico de DC por diversas razões. Existem condições clínicas que podem confundir o diagnóstico de DC como alergia e sensibilidade ao glúten. Em ambas os testes sorológicos são negativos, porém os achados da histologia podem gerar dúvidas em relação ao diagnóstico. Na enteropatia, por alergia ao glúten, podemos ter presença de eosinófilos na lamina própria, enquanto que na sensibilidade ao glúten pode haver um pequeno infiltrado leucocitário (4). Por outro lado, menos 10% dos pacientes com DC não respondem totalmente a mudança na dieta devido uso inconsciente de glúten (contaminação de utensílios que usam a farinha de trigo) ou condições coexistentes (ex. síndrome do intestino irritável). Os testes sorológicos e biópsia podem normalizar-se com a dieta sem glúten, deste modo o diagnóstico deve ser feito antes da modificação dietética (5).

Dada a elevada acurácia dos testes sorológicos, uma pergunta freqüente é porque a biópsia continua sendo recomendada para diagnóstico?

Embora a sensibilidade do anticorpo antitransglutaminase tecidual IgA seja alta, na maioria dos grupos de risco o valor preditivo positivo é apenas em torno de 75% e falso positivo pode ser visto na cirrose, insuficiência cardíaca congestiva e após infecções intestinais. Embora a DC possa ser vista como "benigna", com pequeno dano com o exame falso positivo, morbidades como síndromes desabsortivas graves e malignidade podem não ser diagnosticadas. Além disso, o diagnóstico falso positivo pode ainda elevar os custos de saúde, e por ser uma doença genética, pode levar a ansiedade nos familiares além de gerar condições de diminuição de qualidade de vida no paciente (2,5,33,34).

Clinica sugestiva e sorologia negativa:

Há três possibilidades:

- Deficiência de IgA (dosar anticorpos IgG)
- Dieta isenta de glúten
- Teste sorológico falso negativo, medida de IgA necessita de laboratório com experiência (1,4).

Sorologia positiva e biópsia de delgado negativa

Antitransglutaminase tecidual falso positivo é raro, mas pode acontecer, geralmente em baixos títulos. Deste modo, deve-se repetir o teste. A biópsia deve ser revisada por um patologista experiente em DC. Se com as medidas anteriores não esclarecer diagnóstico, a dieta isenta de glúten deve ser preconizada e após 6-12 semanas devem ser repetidas a biópsia e sorologia (1,33,34,36,36).

Casos que não se enquadram em nenhuma das situações devem ser submetidos a testes de haplótipos de HLA. 99% dos pacientes com DC apresentam HLA DQ2 e/ou DQ8 comparado com cerca de 40% na população normal (36,37). Existem indivíduos com sintomas intestinais, porém sem alterações sorológicas ou histológicas para doença celíaca mas, que podem responder à dieta sem glúten (38).

TRATAMENTO

A pedra angular do tratamento é a dieta isenta de glúten, indicado para todas as classes de DC (20,40). O tratamento deve ser iniciado por orientação dietética. Pacientes com doença celíaca latente podem seguir dieta com ingestão de glúten, porém devem ser constantemente monitorados e em caso de recidiva dos sintomas devem ser submetidos a nova biópsia (2,5,40). Alguns celíacos não toleram uma mínima quantidade de glúten, cerca de 10-50mg/dia pode causar séria agressão à mucosa intestinal. Uma fatia de pão (25g) contem 1.6g de glúten (4).

As principais fontes de glúten são trigo, centeio e cevada. Dieta sem glúten exige grande mudança de estilo de vida, uma vez que glúten está presente em diversos alimentos.

O paciente deve ser aconselhado (2,5,19,40):

- Evitar alimentos contendo trigo, centeio e cevada.
- Soja, farinha de tapioca, batata, arroz e milho são seguros.
- Ler rótulos de alimentos industrializados com atenção, cuidando com estabilizadores e emulsificantes que podem conter glúten.

-Bebidas alcóolicas destiladas e vinagres, assim como vinho são livres de glúten.

-Produtos lácteos podem não ser inicialmente tolerados, uma vez que muitos pacientes celíacos apresentam intolerância à lactose secundária.

-Consumo de aveia deve ser limitado a 50-60g/dia nos pacientes com doença leve na apresentação ou doença em remissão após dieta estrita sem glúten. Devem ser acompanhados cuidadosamente quanto aos aspectos clínicos e sorológicos que possam evidenciar recorrência da doença após reintrodução de aveia. Pacientes com doença grave não podem fazer uso da aveia. Apesar de aveia conter glúten, a toxicidade da aveia na DC não está estabelecida, pois alguns estudos sugerem que farinha de aveia possa ser tolerada sem recorrência da doença (2,8,40).

Pequenas quantidades de glúten podem estar presentes em produtos rotulados como "livre de glúten" as quais podem não necessariamente levar a falha terapêutica. Medicamentos geralmente contêm mínimas quantidades de glúten e não precisam ser evitados (2).

Devido o fato de dieta sem glúten trazer diversas limitações ao estilo de vida, aderência a dieta estrita sem glúten é limitada. Alguns pacientes são extremamente sensíveis mesmo a pequenas quantidades de glúten, enquanto outros pacientes podem tolerar a reintrodução de pequenas quantidades de glúten na sua dieta, após alcançar a remissão (8).

Apesar desta resposta variável, muitos argumentos encorajam a aderência a dieta estritamente sem glúten para maioria dos pacientes com diagnóstico de doença celíaca, independentemente dos sintomas clínicos pois:

- Celíacos podem ter uma variedade de deficiências de micronutrientes que podem levar a seqüelas clínicas, como perda óssea devido à deficiência de vitamina D, deficiência de vitaminas do complexo B e outros nutrientes. Estes devem ser repostos durante a dieta isenta de glúten principalmente na criança e adolescentes visando o déficit de crescimento e alterações de fertilidade (2,5,19,28,40).

- Diversos relatos sugerem aumento geral da mortalidade e risco de malignidade (doença linfoproliferativa e câncer gastrointestinal) em pacientes com doença celíaca, comparados com população geral. O risco parece decrescer com adesão a dieta sem glúten (22).

- Estudos mostraram que pacientes com doença celíaca poderão desenvolver outras doenças auto-imunes associadas a DC (por exemplo: DM tipo 1, doenças tecido conjuntivo, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves) relacionadas com duração da exposição ao glúten (18,22).

-Mães com DC não diagnosticada parecem apresentar risco aumentado de terem recém nascidos de baixo peso e prema-

turos, comparados com mães diagnosticadas e tratadas (1).
 - Parentes de celíacos devem ser investigados até a segunda geração, principalmente se portadores de outras doenças auto-imunes. Diabéticos tipo 1 devem ter dosados os anticorpos no ato diagnóstico do DM1 e depois seguidos com testes sorológicos a cada 2 anos, na dúvida devem ser biopsiados (5).

ACOMPANHAMENTO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A velocidade de resposta a dieta sem glúten é variável (21). Aproximadamente 70% dos pacientes têm notável melhora clínica dentro de duas semanas. Como regra geral, os sintomas melhoram mais rápido do que a histologia, especialmente quando biópsias são obtidas do intestino proximal (provavelmente devido a maior exposição ao glúten).

Sugere-se que pacientes sejam reavaliados dentro de 4 a 6 semanas após início da dieta sem glúten com hemograma, dosagem de ácido fólico e vitamina B12, ferrograma, bioquímica hepática e testes sorológicos. É importante atentar para o fato de que as mulheres, geralmente, apresentam sensibilidade mamária por 3 meses do início da dieta e as pacientes devem ser tranquilizadas e orientadas sobre este fato (2,8,40).

Declínio gradual dos anticorpos ocorre com início da dieta sem glúten em 6 a 8 semanas. O valor normal é atingido dentro de 3-12 meses, dependendo da concentração pré-tratamento. Normalização do teste sorológico não necessariamente confere total recuperação histológica. Por outro lado, se os níveis não caírem conforme esperado, geralmente o paciente continua ingerindo glúten intencional ou inadvertidamente (4,8).

A necessidade de repetir a biópsia de delgado para seguimento nos pacientes com melhora clínica tem sido discutido, especialmente após validação dos testes sorológicos para monitorar recuperação e adesão a dieta. Alguns estudos reservam uma nova biópsia para casos não respondedores, nos quais ainda há incerteza diagnóstica, ou aqueles que desejam confirmar a cicatrização da mucosa (5). Autores sugerem repetir a biópsia de delgado em todos os pacientes após 3 a 4 meses de dieta sem glúten a fim de demonstrar melhora histológica. Se a melhora na morfologia de delgado não for encontrada, mas tiver ocorrido melhora sintomática/clínica, a dieta deve ser continuada e nova biópsia deve ser feita dentro de 6 a 9 meses. Embora a melhora histológica seja freqüentemente vista, anormalidades persistentes tem sido descritas, mesmo em pacientes com melhora clínica. O significado deste fato não está claro até o momento, mas isso pode se dever a baixo nível de contaminação por glúten, resposta imune persistente ou outro mecanismo ainda desconhecido. Outro diagnóstico deve ser considerado nestes pacientes, após descartar não aderência ou ingestão inadvertida de glúten (3).

Diretrizes das Sociedades de Gastroenterologia e Nutrição (2) sugerem que a reintrodução de glúten não seja mandatório em pacientes com boa melhora clínica, histológica e declínio nos níveis de anticorpos anti-endomísio. Este novo desafio com dieta com glúten deve ser usado somente nos casos equivocados, em que não foi feita biópsia pré-tratamento, casos de biópsias inadequadas ou atípicas, comunidades com alta prevalência de outras enteropatias ou em situações em que paciente planeja abandonar a dieta isenta de glúten. A reintrodução do glúten deve ser feita após realizada biópsia de controle durante dieta sem glúten e a biópsia deve ser repetida após 3 a 6 meses do uso de glúten, reconhecendo que a reincidência pode levar 5 a 7 anos (1,2,3,4,5).

Um raro perigo deste novo desafio com glúten é desenvolvimento de diarreia fulminante, resultando em desidratação, acidose e outros distúrbios metabólicos (condição chamada "choque de gliadina"). Estes pacientes devem ser tratados com corticóide. Acredita-se que usar este novo desafio com glúten em crianças aumente o risco de desenvolver desordens auto-imunes, como DM tipo 1 (7).

CONCLUSÃO

Desta forma, evidencia-se a importância em se fazer diagnóstico precoce de doença celíaca e estar atento ao fato de que a maioria dos portadores são assintomáticos ou possuem sintomas atípicos. Lembrar ainda que a doença celíaca pode estar associada a diversas outras doenças, principalmente auto-imunes. O tratamento evita diversas complicações clínicas e reduz risco de malignidade e mortalidade.

Referências

1. Ciarán K, LaMont JT, Grover S. Diagnosis of celiac disease **Up To Date**. Acesso em outubro/2012
2. Bai, J. et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: **Celiac Disease** 2005;1-18
3. Schuppan D, Walburga D, LaMont J T, Grover S. Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of celiac disease in adults **Up To Date**. Acesso em outubro/2012
4. Alessio Fasano, Carlo Catassi Celiac Disease **N Engl J Med** 2012;367;25,2419- 2422
5. Leffler, D. Celiac Disease Diagnosis and Management. **JAMA**. 2011; 306, 1582-1592
6. Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. **Nat Genet** 2011;43:1193-201
7. Baptista, M.L. Doença celíaca: uma visão contemporânea. **Pediatria** (São Paulo) 2006;28(4):262-71
8. Peter H.R. Green, M.D., and Christophe Cellier Celiac Disease **N Engl J Med** 2007;357:1731-43
9. Fasano A. Celiac disease: how to handle a clinical chameleon. **N Engl J Med** 2003; 348:2568–70
10. D'Amico MA, Holmes J, Stavropoulos SN, et al. Presentation of pediatric celiac disease in the United States: prominent effect of breastfeeding. **Clin Pediatr** (Phila) 2005; 44:249-58.
11. Rewers, M.; Eisenbarth, G. S. Celiac disease in T1DM—the need to look long term. **Nat. Rev. Endocrinol.** 2011; 8, 7–8; publicado online em 8 Novembro 2011
12. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. **Gastroenterology** 2000;119:234-42
13. Marignani M, Angeletti S, and Morini S Osteoporosis and liver disease: additional reasons for coeliac disease screening **Gut**. 2003 March; 52(3): 452
14. Fisher A A, M W Davis M W, and Budge M M Should we screen adults with osteoporotic fractures for coeliac disease? **Gut**. 2004; 53(1): 154–155.
15. Abenavoli L, Proietti I, Leggio L, et al. Cutaneous manifestations in celiac disease. **World J Gastroenterol.** 2006;12(6):843-52
16. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, Hervonen K, Reunala T, Collin P. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. **Dig Liver Dis**.2006;38(6):374-80
17. Smyth D., Plagnol V., Walker N M, Cooper J, Downes K Shared and Distinct Genetic Variants in Type 1 Diabetes and Celiac Disease **N Engl J Med** 2008;359:2767-77.
18. Robert M. Plenge Shared Genetic Risk Factors for Type 1 Diabetes and Celiac Disease **N Engl J Med** 2008;359;26, 2837 -2838
19. Schwarzenberg S J, Brunzell C Type 1 Diabetes and Celiac Disease: **Overview and Medical Nutrition Therapy Diabetes Spectrum** 2002; 15,197-201
20. Collins,D.; Wilcox, R.; Nathan,M.; Zubarik, R. Celiac Disease and Hypothyroidism. **The Am J Med.** 2012;125, 278-82
21. McDermott, J.H.; Coss, A.;Walsh, C.H. Celiac disease presenting as resistant Hypothyroidism. **Thyroid.** 2005;15,386-388.
22. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. **Endocrinological Disorders and Celiac Disease Endocrine Reviews** 2002;23(4):464–483
23. Valentino R, Savastano S, Maglio M, Paparo F, Ferrara F, Dorato M, Lombardi G, Troncone R Markers of potential coeliac disease in patients with Hashimoto's thyroiditis. **Eur J Endocrinol** 2002;146:479–483
24. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, Bizzaro N, Tampoia M, Liguori M, Pradella M, Tonutti E, Tozzoli R High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. **J Clin Lab Anal.** 2005;19(1):6-10.
25. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. **Aliment Pharmacol Ther** 2005; 21:515.

26. Nachman F, Vázquez H, González A, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with celiac disease and the effects of a gluten-free diet. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2011; 9:214.
27. Dickey W A Case of Sequential Development of Celiac Disease and Ulcerative Colitis **Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol**. 2007;4(8):463-467.
28. Collin P, Vilska S, Heinonen P K, Hallstrom O, Pikkarainen P **Infertility and coeliac disease Gut** 1996; 39: 382-384
29. Curione M, Barbato M, De Biase L, Viola F, Lo Russo L, Cardi E. Prevalence of Coeliac Disease in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. **The Lancet** 1999; 354: 222-223.
30. Wei L, Spiers E, Reynolds N, Walsh S, Fahey T, MacDonald TM The association between coeliac disease and cardiovascular disease **Aliment Pharmacol Ther**. 2008;27(6):514-9.
31. Pastore L, Lo Muzio L Atrophic Glossitis Leading to the Diagnosis of Celiac Disease **N Engl J Med** 2007; 356:2547
32. Ludvigsson JF et al. Risk of pancreatitis in 14,000 individuals with celiac disease. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2007; 5,1347.
33. Catassi C, Fanciulli G, D'Appello AR, El Asmar R, Rondina C, Fabiani E, et al. Antiendomysium versus antigliadin antibodies in screening the general population for coeliac disease. **Scand J Gastroenterol** 2000;35:732-6
34. Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. **Tissue Antigens** 2003;61:105-17
35. Roldan MB, Barrio R, Roy G, Parra C, Alonso M, Yturriaga R Diagnostic value of serological markers for celiac disease in diabetic children and adolescents. **J Pediatr Endocrinol Metab** 1998;11:751-756
36. Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. **Gastroenterology** 2005;128:Suppl 1:S38-S46.
37. Giersiepen K, Leigemann M, Stuhldreher N, et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 2012; 54:229-41.
38. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, et al. Endomysial antibody-negative celiac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. **Gut** 2006;55:1746-53.
39. Villanacci V, Magazzù G, Pellegrino S, Gambarotti M, Sferlazzas C, Tuccari G, Bassotti G. Comparison of the Marsh-Oberhuber classification with a new grading system in identifying patients with latent celiac disease. **Minerva Gastroenterol Dietol**. 2010;56(4):371-5.
40. Mustalahti K, Lohiniemi S, Collin P, Vuolteenaho N, Laippala P, Mäki M Gluten-free diet and quality of life in patients with screen-detected celiac disease. **Eff Clin Pract** 2002;5:105-113

Recebido em: 03-12-2012

Revisado em: 11-12-2012

Aceito em: 19-12-2012

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Juliana Arrais

Hospital Santa Casa de Misericórdia

Praça Rui Barbosa 694

Centro Curitiba PR

ARTIGO DE REVISÃO

CONTROLE GLICÊMICO NA DOENÇA CRÍTICA: DOS ESTUDOS DE LEUVEN AO NICE SUGAR

GLICEMIC CONTROL IN CRITICAL ILLNESS: FROM THE LEUVEN STUDY TO NICE SUGAR

FLÁVIA RIGHETTO CITADIN*

Descritores: Doença crítica, Unidade de terapia intensiva, Hipoglicemia, Diabetes mellitus
Key words: Critical ill, Intensive care unit, Hypoglycemia, Diabetes mellitus

Resumo

O controle glicêmico do paciente crítico é um tema ainda bastante debatido em função da sua implicação com morbidade dos pacientes e taxa de mortalidade. Trata-se de um assunto bastante estudado na última década e que motivou a condução de inúmeros trabalhos que fossem capazes de esclarecer o nível glicêmico ideal de tais pacientes. Este trabalho objetiva reunir cronologicamente alguns dos principais estudos que abordaram o assunto e definir qual a principal conduta adotada de acordo com as informações mais recentes. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1500-1503.**

Abstract

Glycemic control in critically ill patients is still quite a topic discussed on the basis of their involvement with patients' morbidity and mortality. This is a subject studied extensively in the last decade and that motivated the conduct of several studies that were able to clarify the optimal glycemic level of such patients. This work aims to bring together chronologically some major studies that have addressed the issue and define what the main approach adopted in accordance with the latest information. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1500-1503.**

INTRODUÇÃO

Na última década, uma inflamada e pertinente discussão tomou conta do cenário da terapia intensiva do paciente crítico. Tal debate diz respeito ao estabelecimento do nível glicêmico, mais adequado ao paciente crítico, relacionado à menor taxa de mortalidade e aos menores índices de morbimortalidade. O risco, já esta estabelecido por estudos que mostram a associação entre glicemia de entrada e médias das glicemias durante o tempo de estadia no hospital (1). A hiperglicemia está associada a maiores gastos hospitalares, tempo de internamento, risco de infecções e maior mortalidade após alta hospitalar (1,2,3,4). O tema vem à tona, porque, ao longo de muitos anos, tolerou-se um valor glicêmico mais elevado já que a hiperglicemia relacionada ao estresse foi considerada uma resposta adaptativa do indivíduo acometido por determinada enfermidade e, portanto, capaz de promover benefícios para a recuperação clínica do paciente convalescente (2).

Em 2001, um primeiro estudo questiona tal conduta e apresenta dados demonstrando que o controle glicêmico estrito seria capaz de reduzir as taxas de mortalidade em tais pacientes. A partir de então, desenrolam-se vários estudos, revisões e meta-análises a fim de se conseguir estabelecer, de fato, qual a conduta ideal acerca da manutenção do nível glicêmico em terapia intensiva. Este trabalho objetiva resgatar e organizar cronologicamente alguns dos principais trabalhos que abordaram o tema e definir qual a principal conduta adotada de acordo com as informações mais recentes.

HIPERGLICEMIA: FISIOPATOLOGIA NO PACIENTE CRÍTICO

A hiperglicemia em pacientes hospitalizados, definida como níveis séricos de glicose em jejum ≥ 99 mg/dl ou 5.5 mmol/L

(2), é evento considerado freqüente em situações de estresse, tanto em paciente diabéticos quanto nos não portadores de diabetes (2,3). Estudos observacionais mostram uma curva em J com o risco de mortalidade com o nadir entre 90 e 140 mg/dl (5-8 mmol/L). Em pacientes coronarianos existe esta mesma associação observada, com baixo risco de mortalidade com um nadir entre 80-100mg/dl (4.4-5.5mmol/L) (2). Em diabéticos principalmente, existe uma clara relação entre hiperglicemia e mortalidade, no entanto, necessita-se de maiores estudos para a definição de risco e níveis de glicemia em pacientes diabéticos criticamente doentes.

A resposta hiperglicêmica ao estresse é considerada adaptativa, capaz de facilitar a captação de glicose pela célula (4,5,6), o que permite que órgãos que se utilizam predominantemente de glicose como substrato energético – tais como cérebro e células sanguíneas – recebam um aporte adicional de energia (2). A hipótese é de que a hiperglicemia pode agravar ou induzir danos celulares principalmente em diabéticos portadores de manifestações crônicas micro ou macroangiopáticas (3).

Em pacientes críticos a hiperglicemia leva à hipóxia celular o que resulta em um esquema de proteção ao aporte energético celular com *up regulation* dos transportadores de glicose dependentes de insulina (GLUT4), mecanismo que durante a reperusão traz aumento da glicose intra celular (1,2,3,4,5,7). A partir desta hipótese foi apresentado aos intensivistas um protocolo de tratamento da hiperglicemia em pacientes tratados em UTI, o protocolo de *Leuven* (8).

A hiperglicemia de estresse resulta da combinação de efeitos do aumento dos hormônios de contra-regulação que alteram o metabolismo das gorduras e da glicose. Estes estimulam a produção endógena de glicose, diminuem a glicogênese, aumentam a neoglicogênese, a resistência insulínica e a intolerância à glicose (6).

A elevada liberação de glicose pelo fígado, especialmente pela gliconeogênese, parece ser o principal mecanismo para a hiperglicemia de estresse. A produção excessiva de glucagon é o mediador primário da gliconeogênese, associado à participação também de cortisol e da epinefrina (4). O fator de necrose tumoral (TNF-alfa) decorrente do aumento da atividade inflamatória também, é capaz de promover gliconeogênese pelo estímulo do glucagon (4,5,6).

Ocorre, ainda, uma inadequada e diminuída liberação de insulina pelo pâncreas. Isso se deve à estimulação de receptores alfa-adrenérgicos pancreáticos e à atividade de citocinas pró-inflamatórias (IL6), capazes de inibir a liberação de insulina. Um novo balanço de glicose, então, se estabelece permitindo uma maior concentração de glicose sérica, que afeta os tecidos diferentemente de acordo com seu padrão: insulino-dependentes ou não.

A disponibilidade de glicose depende de sua captação pelas células, semelhante à difusão de oxigênio. Para que a glicose chegue a uma célula submetida a um regime de fluxo sanguíneo reduzido (isquemia, sepse), precisa mover-se do sangue e cruzar o espaço intersticial. O movimento da glicose é inteiramente dependente do gradiente de concentração e para

*Departamento de Clínica Médica – Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: flaviarcitadin@yahoo.com.br

que a liberação através de uma distância aumentada aconteça, a concentração sérica precisa estar aumentada. Assim, diante da situação de fluxo sanguíneo diminuído ou redistribuído, hiperglicemia é estado adaptativo (6).

Diante do surgimento de estudos discorrendo acerca da fisiopatologia da glicotoxicidade celular e de estudos epidemiológicos correlacionando hiperglicemia com aumento de mortalidade, surge a proposta, em 2001, do estudo de *Van Den Bergh et al.* (7,8)

Supondo que a hiperglicemia ou a deficiência relativa de insulina no paciente crítico predisponham a complicações como: infecções, polineuropatia, disfunção de múltiplos órgãos (8), lançou-se mão de um estudo conduzido na cidade de Leuven, na Bélgica, (*The Leuven Intensive Insulin Therapy Trial*) realizado em UTI predominantemente de casos cirúrgicos que randomizou os pacientes em dois grupos: um submetido ao regime de insulino-terapia intensiva, cujo alvo era glicemia = 80 a 110mg/dL, e o outro submetido à insulino-terapia convencional (infusão de insulina iniciava-se quando o nível glicêmico excedia 215) com alvo = 180 a 200mg/dL. O resultado foi uma redução de mortalidade de 32% no grupo do controle estrito de glicemia. Segundo *Van Den Bergh et al.*, o controle estrito reduziu complicações como sepse, preveniu quadros de insuficiência renal aguda e neuropatia e reduziu o tempo dos pacientes em ventilação mecânica (9).

Tal estudo, no entanto, foi unicêntrico e não cego, embora tenham sido usadas técnicas para redução de possíveis vieses, teve seus resultados restritos a pacientes de uma UTI cirúrgica, portanto impossibilitados de serem extrapolados a pacientes clínicos.

Em 2006, então, foi publicado o novo estudo, realizado pelo mesmo grupo em UTI clínica do mesmo hospital em *Leuven*. Dessa vez, os resultados não se confirmaram completamente, já que a redução de mortalidade ocorreu apenas para os pacientes que permaneceram internados por mais de três dias na UTI. De toda forma, entre tais pacientes, a redução absoluta de mortalidade intra-hospitalar associada com insulino-terapia intensiva foi semelhante àquela observada no estudo anterior. Houve, também, redução de morbidade, caracterizada por: tempo para deixar a ventilação mecânica e tempo para receber alta da UTI, bem como redução da taxa de evolução para insuficiência renal aguda (9,10).

Em contraste com os pacientes da UTI cirúrgica, pacientes clínicos nos quais a sepse, frequentemente, é o gatilho para a admissão em UTI não tiveram redução detectável dos índices de bacteremia (9).

Após tais resultados, permaneceu uma questão em aberto: se os benefícios observados estariam diretamente relacionados à infusão de insulina per se ou à prevenção da hiperglicemia, já que ambas ocorreram concomitantemente (11). Em estudo subsequente, os pesquisadores concluíram que a redução de mortalidade se devia principalmente ao controle glicêmico adequado, e não pela quantidade administrada de insulina (12).

A publicação de *Dandona et al.*, em 2006, apresenta estudos acerca da propriedade anti-inflamatória da insulina e pró-inflamatória da glicose. Já foi demonstrada a propriedade vasodilatadora da insulina, aos níveis arterial, venoso da microcirculação, relacionada ao aumento da liberação de NO (óxido nítrico) pelo endotélio, bem como aumento da expressão da endotélio sintetase também pelo endotélio. Além disso, estudos demonstraram que a infusão de insulina promove redução significativa da atividade de inúmeros fatores de caráter pró-inflamatório como o TNF alfa e a IL6 (12). Da mesma forma, também foi demonstrada a ação pró-inflamatória da glicose, capaz de gerar estresse oxidativo a partir do aumento intra-celular de espécies reativas de oxigênio. Concomitante, existe uma redução de biodisponibilidade de NO provocada pela hiperglicemia, que pode ter um efeito vasoconstritor e trombótico, já que o NO tem efeitos vasodilatador e anti-agregante plaquetário (12)

O estudo posterior de *Van Den Bergh et al* demonstrou que os benefícios adquiridos com o controle glicêmico estrito – redução de mortalidade, de polineuropatia, bacteremia, inflamação e anemia -

estavam relacionados à obtenção de níveis glicêmicos mais baixos e não necessariamente à quantidade de insulina administrada, exceto na condição de insuficiência renal aguda (IRA). Para a prevenção de IRA a dose de insulina foi um fator determinante e independente. Esta observação pode levar à conclusão de um efeito protetor da insulina sobre o rim ou ao fato de que a insulina é amplamente depurada pelos rins, o que pode reduzir a necessidade de insulina exógena nos paciente portadores de IRA (11).

A partir de então, diante dos dados de redução de mortalidade, o controle glicêmico estrito foi amplamente implementado no cuidado aos pacientes internados em UTI. (6). Estudos subsequentes, no entanto, não conseguiram confirmar os resultados até então obtidos (13,14,15).

Em 2006, o estudo *GLUCONTROL* objetivava comparar o controle glicêmico estrito com níveis séricos convencionais de glicose (140 a 180mg/dL). O estudo abrangia 21 UTIs clínico-cirúrgicas da Europa e foi desenhado para recrutar 3.500 pacientes. No entanto, em função do elevado número de violações de protocolo, foi interrompido precocemente após o recrutamento de 1.078 pacientes. A população estudada também foi randomizada em 2 grupos: controle glicêmico estrito (72 a 108) X controle convencional (126 a 180mg/dl) (13).

Os principais achados relatados pelo estudo, precocemente interrompido, foram a ausência de benefícios clínicos nos pacientes do grupo de insulino-terapia intensiva e o elevado número de episódios de hipoglicemia. O grupo considera, ainda, que os níveis de hiperglicemia são tóxicos quando excedem 140mg/dl, mas que a toxicidade da hiperglicemia moderada no paciente crítico cirúrgico, clínico ou infartado ainda é controversa (13). As diferenças encontradas com relação aos estudos de *Leuven* também foram parcialmente atribuídas às grandes diferenças entre as apresentações clínicas e entre as médias dos escores de *APACHE II* dos pacientes de ambos os estudos (13).

Diante dos dados, não foi observada diferença de mortalidade entre o grupo de controle convencional e o de controle estrito, sendo observada taxa elevada de hipoglicemia no grupo do controle estrito (3).

Já em 2008, na Alemanha, *Brunkhors et al* iniciou um estudo denominado: “Eficácia da substituição de volume e da insulino-terapia na sepse grave” (14) Estudo *VISEP (Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis)* realizado no período de 2003 a 2005 envolvendo pacientes de UTI's multidisciplinares de 18 hospitais terciários na Alemanha. No estudo comparou-se insulino-terapia convencional (alvo:180 a 200mg/dL) com insulino-terapia intensiva (alvo:80 a 110mg/dL) e expansão volêmica com cristalóide (Ringer lactato) versus *pentastarch* (HES 200/0,5) na sepse. O *pentastarch* é um amido (hidroxietil amido – HES) usado como colóide em serviços de UTIs na Europa (14).

Após a primeira análise, feita com 488 pacientes, o trabalho de avaliação da insulino-terapia foi descontinuado em função do elevado número de hipoglicemias constatado. Tratava-se de 12% no grupo de insulino-terapia e 2% no grupo controle convencional. O restante do estudo foi mantido com todos os pacientes submetidos à insulino-terapia convencional (14).

A hipoglicemia foi considerada um fator de risco independente para o óbito de qualquer causa, já que a mesma pode comportar-se como um marcador de mau prognóstico independente do uso de insulina. Por outro lado, é possível que existam efeitos deletérios ainda desconhecidos da hipoglicemia sobre coração e sistema nervoso central. As taxas de hipoglicemia, os valores médios de glicemia na vigência da hipoglicemia e a diferença não significativa entre as taxas de mortalidade aos 28 dias e aos 90 dias comparando-se ambos os grupos foram concordantes com o segundo trabalho de *Van den Bergh et al.*(9) Já os benefícios relacionados ao tempo de permanência em UTI e à resolução da disfunção de múltiplos órgão não foram confirmados no trabalho *VISEP* (14)

Uma meta-análise do grupo *Cochrane* chegou a conclusão de que não há evidência de que o uso de amidos após trauma ou no pós-operatório esteja associado com menor mortalidade.

Para comprovar a eficiência e segurança destes amidos, pouco usados na prática em UTIs, nos pacientes criticamente doentes, foi iniciado em de 2010 o estudo CHEST (*The Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial*) que vai comparar uso de cristalóides com amido o que poderá associado a um controle glicêmico adequado diminuir a taxa de morbimortalidade em doentes críticos.

O estudo de *Van den Bergh et al* publicado em 2006 entra em conflito com os resultados do primeiro estudo, em 2001, que mostrou um efeito benéfico da insulino terapia intensiva nas taxas de sobrevivência entre pacientes de pós operatório internados em UTI cirúrgica. Nesse estudo, o benefício foi predominantemente visto em pacientes da cirurgia cardíaca, que receberam glicose endovenosa (200 a 300g / 24h) à admissão na UTI. É possível que a insulino terapia intensiva tenha sido benéfica nesse pacientes por ter diminuído os efeitos adversos do volume de glicose administrado. Em pacientes críticos, sedados, com sepse, os benefícios da insulino terapia intensiva não foram comprovados, mas o risco de hipoglicemia aumentou num fator de 5 a 6. Não é possível excluir a possibilidade de pacientes com sepse poderem beneficiar-se de protocolos de insulino terapia menos estritos, dado que a variabilidade dos níveis glicêmicos foi um preditor de morte na UTI maior que a concentração média de glicose (14,15).

Em 2009, então, houve a publicação do estudo do grupo *NICE SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation – Survival Using Glucose Algorithm Regulation)*, multicêntrico, controlado, randomizado, envolvendo UTI's clínicas e cirúrgicas de 42 hospitais em: Austrália, Nova Zelândia, Canadá e EUA contando com 6.104 pacientes randomizados em 2 grupos: controle glicêmico estrito (alvo: 81 a 108mg/dL) e controle convencional (ponte de corte: 180mg/dL) (16).

O controle glicêmico estrito aumentou o risco absoluto de morte aos 90 dias, mesmo após ajustados os fatores de confusão, sendo que o percentual de óbitos por causa cardiovascular foi maior no grupo em insulino terapia intensiva. Hipoglicemia grave também foi significativamente mais freqüente no controle estrito, embora a taxa de hipoglicemia constatada tenha sido menor do que a relatada em outros estudos (16).

Embora não esteja excluída a possibilidade de que o controle estrito possa ser benéfico para determinados grupos de pacientes, o trabalho conclui que o controle estrito não necessariamente beneficia os pacientes críticos e pode ainda ser perigoso. Assume ainda que fica indefinido se o risco observado pode estar relacionado aos níveis reduzidos de glicemia, à infusão aumentada de insulina, às consequências relacionadas à hipoglicemia ou ainda a fatores metodológicos específicos do estudo. Fica, então, definido, ao final do estudo, que o ponto de corte de glicemia menor do que 180mg/dL resultou em menor mortalidade do que o limite: 81 a 108mg/dL (16).

Segundo a revisão de *Moritoki et al* em 2010 (4), não fica clara a existência de uma relação causal entre hipoglicemia e morte. Por um lado, ela pode simplesmente estar associada à gravidade da enfermidade, por outro lado pode estar relacionada aos efeitos deletérios da hipoglicemia sobre o organismo.

Diante disso, o grupo do *NICE SUGAR* volta a estudar o impacto da hipoglicemia sobre o paciente crítico com uma publicação em setembro/2012. Embora a ocorrência de hipoglicemia tenha sido maior no controle estrito, a relação entre hipoglicemia e morte foi semelhante em ambos os grupos (17). Além disso a relação se dá, inclusive, entre os que sofrem hipoglicemia mas não estão em uso de insulino terapia e, neste caso, a relação entre hipoglicemia e óbito é ainda maior do que entre os pacientes submetidos à insulino terapia. Dessa forma fica novamente aventada a possibilidade de a hipoglicemia comportar-se como um marcador de gravidade de doença e não de estabelecer necessariamente uma relação causal (16,17).

Uma meta-análise canadense que estudou o assunto constatou, a impossibilidade de difundir a todos os paciente críticos o uso de insulino terapia intensiva. Considera que há, sim, a

possibilidade de alguns grupos de pacientes beneficiarem-se de tal estratégia, no entanto, ainda não há dados suficientes para identificar cada um dos subgrupos. Ressalta a importância de se considerarem as estratégias nutricionais quando se define o protocolo de insulino terapia a ser implementado bem como a estratégia de medida dos níveis séricos de glicose (18).

A revisão e meta-análise do *Marik et als* (10) também considera que o volume de infusão de glicose e o uso de nutrição parenteral realizados no primeiro estudo de *Van den Bergh et als* possam ser determinantes nas diferenças de resultados em relação aos estudo subsequentes (18), assim como também o considera o estudo VISEP (14).

A meta-análise realizada por *Wiener et als*, que reuniu 29 estudos, finalizada antes da publicação do trabalho do grupo *NICE SUGAR*, concluiu que o controle glicêmico estrito não está associado com uma redução significativa de mortalidade, mas sim a um risco aumentado de hipoglicemia. (19)

A publicação de *Marik et als*, em 2011, concluiu, diante dos principais estudos levantados até o momento, e, em concordância com a ADA (American Diabetes Association), que a glicemia deve ser rigorosamente monitorizada no paciente crítico; a insulino terapia deve ser iniciada quando a glicemia exceder 180mg/dL e que, após isso, o nível glicêmico ideal a ser mantido é de: 144 a 180mg/dL (4).

MENSAGENS DE TODO O CONFLITO

Hiperglicemia no paciente crítico diabético ou não diabético

*A hiperglicemia está associada à maior mortalidade no paciente crítico? Ou é a variabilidade glicêmica que produz muito maior dano celular e funciona como a grande "exterminadora" do paciente em UTI? (10,12,20,21,22). O controle intensivo aumenta a variabilidade glicêmica, média diária e diferença entre valores glicêmicos maior e menor (22,23,24). Esta afirmação vai de encontro aos relatos de Leuven, já que a variação dos níveis glicêmicos não pode ser detida pela insulino terapia intensiva, o que só poderia ser explicada pela medida sérica de glicose sanguínea, cuidados médicos e de enfermagem intensivos (10). O efeito da variabilidade glicêmica já foi demonstrado em dosagem em veia umbilical elevada de proteíno-quinase beta marcador, padrão do estresse oxidativo e de apoptose celular (25,26,27).

*O uso de glicosímetros, de potencial limitação, em grande parte das UTIs de todo o mundo, tem sido associado à falta de acurácia analítica e um grande complicador no diagnóstico de hiper/hipoglicemia em pacientes chocados em uso de drogas vasoativas (21). Sabe-se que, principalmente, em nosso meio hospitalar esta medida é imediata facilitando a conduta frente ao doente crítico.

*A medida da hemoglobina glicada na entrada da UTI é um exame comprovadamente auxiliar para diagnóstico diferencial entre hiperglicemia de estresse e diabetes em pacientes sem possibilidade de história clínica (10). Pacientes diabéticos têm menor risco de mortalidade em todos os níveis de hiperglicemia sérica comparados aos portadores de hiper de estresse, portanto, suportariam um controle menos estrito segundo os estudos de *Leuven* em 2006 (28).

Hipoglicemia no paciente crítico diabético ou não diabético

*Glicemia \leq 40mg/dl está independentemente associada à mortalidade em pacientes graves, porém não está claro o risco associado à glicemia \leq 70mg/dl.

* Existe uma interessante diferença nos resultados dos estudos em relação ao risco de mortalidade. O risco de mortalidade da hipoglicemia leve $<$ 70mg/dl difere entre os estudos. Alguns estudos já advogam que glicemias \leq 70mg/dl sejam definidas como hipoglicemia mediana. Paciente em controle e insulino terapia na UTI que tenha sofrido hipoglicemia leve (\geq 40 mg/dl e \leq 70mg/dl) e logo corrigida sem criar grandes variabilidades glicêmicas têm demonstrado uma fraca associação com mortalidade (20).

* Durante a infusão de insulina os níveis de glucagon, cate-

colaminas, hormônio do crescimento e cortisol já elevados pelo estresse são acentuados. A hiperglicemia provocada pelo tratamento da hipoglicemia com altas doses de glicose hipertônica, associa-se a danos celulares. Infelizmente não existem dados que comprovem o dano cerebral com a quantidade de glicose infundida, a variabilidade glicêmica abrupta de hipo/hiperglicemia. A glicose é o principal combustível gerador de energia para o cérebro. A falta de armazenamento da glicose e o tipo de transporte passivo da glicose para o neurônio e células da glia, mostram a inteira dependência destes tecidos da glicose circulante (22,23). O tecido nervoso em doente crítico já é por si só um tecido injuriado, soma-se a isto, a variabilidade entre hipo/hiperglicemia. Os transtornos da glicose circulante alteram atividade cerebral mesmo em pacientes não críticos. O escore do APACHE associado às hipos, sejam leves ou graves, também são determinantes da piora do dano cerebral (23). Motivo de tanta discussão são os *trials* com diferentes pacientes desde clínicos e sépticos, a pacientes cirúrgicos e pacientes coronarianos.

*A associação de *hipo* leve a moderada com morte em UTI é alta em pacientes moderados a severamente doentes, dependendo do escore APACHE II: muito aumentada em escore <15, aumentada em escore entre 15-24 e fraca em escore >25. Portanto a redução de hipos moderadas (<70mg/dl), em pacientes severamente doentes reduz a mortalidade (19,20,22,23,24)

*Atualmente, já foi comprovado quais os efeitos deletérios produzidos pela hipoglicemia em um paciente severamente doente seja ele diabético ou não. Os episódios hipoglicêmicos aumentam a resposta sistêmica inflamatória: induzem a neuroglicopenia, pela diminuição da resposta catecolaminérgica, aumentam a vasodilatação cerebral e diminuem a resposta do cortisol ao estresse (10).

* Determinadas patologias como sepses, *diabetes mellitus* e renais crônicos já têm risco de *hipo* inerentes a sua fisiopatologia (1,2,10).

CONCLUSÃO

Diante dos dados levantados, fica clara a importância de dar continuidade ao estudo do tema com o desenvolvimento de novos trabalhos que esclareçam as dúvidas ainda existentes ou confirmem as hipóteses levantadas até então.

Até o presente momento, boa parte dos estudos apresentados tem demonstrado que o controle glicêmico estrito está associado com aumento da ocorrência de hipoglicemia e que esta mantém uma correlação com incidência de óbito. No entanto, outros trabalhos demonstram que alguns grupos podem beneficiar-se de tal meta glicêmica. Assim ganham importância o estudo das características e a identificação de quais grupos poderiam ter benefício com o controle glicêmico estrito e, para tanto, é válido considerar, além da circunstância que o tornou paciente crítico, o volume de glicose já infundido e a correlação com a estratégia nutricional adotada (enteral e/ou parenteral).

É possível que a próxima década seja marcada por mais novidades relacionadas ao tema aqui abordado, mantendo uma discussão inflamada e pertinente, dessa vez com novos enfoques e talvez com a possibilidade de especificar os parâmetros capazes de beneficiar cada grupo de paciente crítico isoladamente.

Referências

1. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting **J Clin Endocrinol & Metab** 2012; 97 (1):16-38.
2. Van den Berghe G et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients: NICE-SUGAR or Leuven Blood Glucose Target? **J Clin Endocrinol Metab**, 2009, 94(9):3163-3170
3. Corstjens AM et al. Hyperglycaemia in critically ill patients: marker or mediator of mortality? **Crit Care** 2006; 10:216
4. Moritoki E, Finfer S, Bellomo R. Glycemic control in the ICU. **CHEST**. 2011;140(1),212-220.
5. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. **Lancet**.2009; 23:373,1798-1807.
6. Losser MR, Damoiseil C and Payen D Bench-to bedside review: Glucose and stress conditions in the intensive care unit **Crit Care** 2010; 14,231
7. Pitrowsky M Pitrowsky M, Shinotsuka CR, Soares M. Controle glicêmico em terapia intensiva 2009: sem sustos e sem surpresas. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**. 2009; 21 (3): 310-314
8. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. **N Engl J Med**. 2001; 345(19):1359-1367.
9. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. **N Engl J Med**. 2006;354(5):449-461.
10. Marik PE, Preiser JC. Toward Understanding Tight Glycemic Control in the ICU. **CHEST**. 2010;137(3):544-551.
11. Van den Berghe, G et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. **Crit Care Med** 2003;31,2:359-366
12. Dandona P et al. Anti-Inflammatory Effects of Insulin and the Pro-Inflammatory Effects of Glucose **Semin Thorac Cardiovasc Surg** 2006;18:293-301
13. Preiser JC Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study **Intensive Care Med** 2009; 35,1738-1748
14. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. **N Engl J Med**. 2008;358,(2):125-139
15. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit **Crit Care Med** 2009; 37,5:1769-1776
16. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. **N Engl J Med** 2009; 360,1283-1297
17. The NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and Risk of Death in Critically Ill Patients. **N Engl J Med** 2012;20;367(12):1108-18
18. Griesdale DEG, Souza R et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data **CMAJ** 2009;180,(8):821-827
19. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and Risks of Tight Glucose Control in Critically Ill Adults. A Meta-analysis. **JAMA** 2008;300,8: 934-944
20. Krinsley et al. Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill. **Critical Care** 2011, 15:R173
21. Mackenzie I, Whitehouse T, Nightingale P: The metrics of glycaemic control in critical care. **Intensive Care Med** 2011, 37:435-443
22. Hermanides J, Vriesendorp T, Bosman R, Zandstra D, Hoekstra J, DeVries J: Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. **Crit Care Med** 2010;38,838-842
23. Oddo M, Schmidt JM, Carrerra E, Badjatia N, Connolly E, Presciutti M, Ostapovich N, Levine J, Roux P, Mayer S Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: A microdialysis study. **Crit Care Med** 2008;36,3233-3238
24. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H: Hypoglycemia in diabetes. **Diabetes Care** 2003;26,1902-1912
25. Watada H, Azuma K, Kawamori R. Glucose fluctuation on the progression of diabetic macroangiopathy—new findings from monocyte adhesion to endothelial cells **Diabetes Res Clin Pract** 2007; 77 (suppl 1), S58 - S61 .
26. Azuma K, Kawamori R, Toyofuku Y, et al. Repetitive fluctuations in blood glucose enhance monocyte adhesion to the endothelium of rat thoracic aorta **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2006; 26 (10), 2275 - 2280
27. Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2001; 281(5),E924 - E930
28. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm **Diabetes** 2006; 55(11), 3151 - 3159 .

Recebido em: 05-11-2012

Revisado em: 13-11-2012

Aceito em: 16-11-2012

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Flávia Righetto Cidadin

Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Rua Augusto Stelfeld 1908, Bigorriho, Curitiba-PR

CEP: 80730-150

ARTIGO ORIGINAL

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

GOTA, QUALIDADE DE VIDA E FUNÇÃO DO MEMBRO SUPERIOR *GOUT, QUALITY OF LIFE AND UPPER LIMB FUNCTION*

THELMA L SKARE¹
ALLAN AMÉRICO COCO²
CELSE FELIPE VIER JUNIOR²

Descritores: Gota, Qualidade de Vida, Extremidade Superior
Key words: Gout, Quality of life, Upper Extremity

Resumo

Introdução: Gota é uma artropatia comum resultante do depósito de ácido úrico. Embora os pés sejam geralmente mais afetados pela gota aguda e crônica, o membro superior também é frequentemente envolvido. **Objetivo:** Estudar a função dos membros superiores em pacientes com gota; correlacionar os dados obtidos com qualidade de vida e atividade laboral. **Metodologia:** Entrevista com 35 pacientes portadores de Gota de uma Unidade Ambulatorial de Curitiba. Foram utilizados questionários sobre Qualidade de Vida (SF-12), Função do Membro Superior (MMSS) pelo *Disabilities Of The Arm, Shoulder And Hand (DASH)* e entrevista para a obtenção de dados demográficos e de trabalho. **Resultados:** Dos 35 pacientes entrevistados 28 (80%) tiveram acometimento do membro superior, com uma mediana de 5 articulações envolvidas no total. Cerca de 42,8% deles estavam aposentados ou afastados pela gota. A função do MM.SS. estava diretamente relacionada com qualidade de vida ($p < 0,05$). Ter mais articulações envolvidas pela gota piorou significativamente o *DASH* ($p = 0,01$), mas não teve relação com o SF-12 ($p = 0,11$). Pacientes aposentados e afastados pela doença tinham uma pior função do MM.SS. ($p = 0,01$) do que os ainda ativos no trabalho. **Conclusão:** Existe uma alta prevalência de envolvimento de articulações de MM.SS. em pacientes com gota, o que piora a qualidade de vida desses pacientes e favorece perda laboral. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1504-1507.**

Abstract

Introduction: Gout is a common arthropathy that results from uric acid deposition in the joints. Even though the feet are commonly involved, joints of upper limbs are also affected. **Objective:** To study the upper limb function in patients with gout, correlate the data with quality of life (QOL) and laboral activities. **Methodology:** Interview of 35 gout patients from an outpatient Clinic from Curitiba using questionnaires on quality of life (SF-12), upper limb function (DASH) and interview on demographic and work status. **Results:** Thirty five patients were interviewed and 28 (80%) had involvement of the upper limb, with a median of 5 joints involved. From those 35 patients, 42.8% were forced to retire or were dismissed from work by having gout. Upper limb function was directly related to quality of life ($p < 0,05$). Having more joints affected by gout significantly worsens the DASH (upper limb function; $p = 0,01$), but is unrelated to the SF-12 (Quality of Life; $p = 0,11$). Retired patients have a worse function of upper limb. ($p = 0,01$) than those that do not. **Conclusion:** There is a high prevalence of upper limb joint involvement in gout patients, which worsens the quality of life of patients and may lead to early retirement. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1504-1507.**

INTRODUÇÃO

Gota refere-se a transtornos heterogêneos que resultam do depósito nos tecidos de cristais de urato monossódico ou cristalização de ácido úrico nas articulações e tecidos moles (1). O fundamental no desenvolvimento da gota é o aumento substancial nas reservas corporais totais de ácido úrico, refletindo o transtorno metabólico denominado hiperuricemia. A definição de hiperuricemia é a de um nível sérico de ácido úrico de pelo menos dois desvios-padrão acima do normal estabelecido para cada laboratório de acordo com o sexo (1). Tipicamente, a hiperuricemia é demarcada por um nível sérico de ácido úrico superior a 7 mg/dl em homens adultos e 6 mg/dl em mulheres na pré-menopausa (1,2). Nos homens, os níveis séricos de urato se elevam na puberdade; nas mulheres, permanecem relativamente estáveis até a menopausa, quando as concentrações começam a se elevar, associadas a uma perda da capacidade do estrogênio em promover a excreção renal de ácido úrico (2). Assim, percebe-se que a gota afeta mais frequentemente homens de meia-idade a idosos e mulheres pós-menopausa (2). De acordo com a Sociedade Paulista de Reumatologia há uma proporção de 20 homens para uma mulher que sofrem de gota (3). A prevalência da doença aumenta com a idade, variando de aproximadamente 17 por 1000 entre os 45-64 anos de idade, para números tão elevados como 41 por 1000 nos 75 anos de idade (4). Todavia, vários estudos epidemiológicos sugerem que a gota aumentou em prevalência e em incidência nas últimas décadas (4,5). Isto é provavelmente explicado pela evolução do estilo de vida associado ao risco da doença. Estudos de larga escala como o *Health Professionals Follow-up Study (HPFS)* e o *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)* confirmaram alguns dos supostos fatores de risco para hiperuricemia e gota: dieta rica em carne, marisco, cerveja, bebidas alcoólicas, obesidade, ganho de peso, hipertensão e uso de diurético. Outros supostos fatores de risco, tais como dieta rica em outras proteínas e vegetais ricos em purinas foram excluídos e um potencial efeito protetor de produtos lácteos foi identificado (5).

A gota é uma das principais causas de artrite em todo o mundo (5). Na doença precoce se apresenta como repetidos episódios auto limitados de ataques inflamatórios agudos de artrite (6). Na presença de hiperuricemia prolongada, alguns pacientes também desenvolvem a doença crônica e erosiva, ou seja, a gota tofácea. A doença ativa inflamatória persistente tem como indicativo a dor, sensibilidade e inchaço nas articulações. Em comparação, o impacto funcional da gota é mal compreendido. Além disso, preditores para um mau prognóstico em gota também não estão bem definidos (6).

Embora os pés sejam geralmente mais afetados pela gota

¹Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

²Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná

E-mail:tskare@onda.com.br

aguda e crônica, as articulações do membro superior também são frequentemente envolvidas (6). Gota crônica pode levar a sinovite dos pulsos e articulações dos dedos e deposição de tofos intra-articulares e subcutâneos (6). Reconhecer o grau de envolvimento do membro superior neste grupo de pacientes é altamente relevante para a análise de sua capacidade laborativa e recreacional, o que se reflete de maneira aguda em sua qualidade de vida.

Dada a grande importância do assunto, este trabalho foi realizado com o propósito de obter maiores esclarecimentos sobre a função dos membros superiores em pacientes com gota. Nele foi estudada a prevalência de envolvimento do membro superior em pacientes com esta doença reumática correlacionando função deste segmento corporal com qualidade de vida.

MATERIAL E MÉTODOS

Esse é um estudo transversal, observacional e prospectivo aprovado pelo Comitê de Ética da entidade local. Para o presente estudo foram incluídos todos os pacientes ativos do ambulatório de Gota do serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC). Os pacientes foram entrevistados nos dias de consulta, antes destas ocorrerem, sendo escolhidos por ordem de chegada e disponibilidade em participar do estudo. Incluíram-se 35 pacientes, entre os meses de agosto de 2010 e junho de 2011.

Após assinatura do consentimento livre e esclarecido, os mesmos foram submetidos a um questionário acerca da função da mão e do braço utilizando-se o instrumento *DASH* e acerca de qualidade de vida pelo SF-12. O *Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH)* (7) é um instrumento que avalia função e sintomas do membro superior sob a perspectiva do paciente e está devidamente validado para o português. Trata-se de um instrumento que, independentemente da afecção ou da sua localização, avalia o membro superior enquanto uma unidade funcional. Os resultados do questionário variam de 0 a 100, sendo que quanto mais próximo de 0 melhor a função do membro superior; quanto mais próximo de 100 pior a sua função.

O *Short Form-12 (SF-12)* (8) é um formulário de inquérito multiuso que avalia a qualidade de vida a partir de parâmetros físicos e mentais. É composto por 12 questões, todas selecionadas do SF-36 *Health Survey (Ware, Kosinski, Keller, 1996)*. É uma medida genérica e não tem como alvo uma faixa etária específica ou grupo de doenças. O SF-12 é ponderado e somado para fornecer uma escala facilmente interpretável para a saúde física e mental. Esses aspectos são calculados e fornecem resultados que variam de 0 a 100; a pontuação de 0 indica melhor nível de saúde e 100 indica um pior nível de saúde.

Dados acerca de idade, tempo de doença, quais as articulações acometidas, profissão e atividade laboral no momento foram obtidos através de revisão de prontuários e por meio de entrevista.

Para participar do estudo os pacientes deviam ter idade acima de 18 anos e diagnóstico confirmado de gota por reumatologista. Além disso, foram excluídos pacientes com danos neurológicos que pudessem afetar a função de membro superior de maneira independente (como com acidentes vasculares encefálicos, doenças desmielinizantes, Parkinson, polineuropatias e mononeurites) ou que não tivessem capacidade intelectual suficiente para entender as perguntas dos questionários aplicados.

Os dados foram agrupados em tabelas de frequência e de contingência; foram usados testes de *Fisher* e de qui-quadrado para estudos de associação de dados nominais e de *Mann-Whitney* para os dados numéricos. A análise de correlação foi feita com os testes de *Spearman*. A significância adotada foi de 5%. Os cálculos foram efetuados com ajuda do *software Graph Pad Prism* versão 4.0.

RESULTADOS

a) Análise da população estudada

Foram entrevistados 35 pacientes com gota, dos quais 32 eram homens (91,4%) e 3 mulheres (8,5%). Os pacientes possuíam de 31 a 79 anos, com uma média de 56,0±11,0 anos de idade. O tempo de doença variou de 1 a 38 anos, com uma média de 12,5±8,5 anos. Em relação ao número de articulações já envolvidas pela doença, os pacientes entrevistados tiveram de 1 a 14 articulações (mediana de 5 articulações). Em 7 pacientes não havia acometimento do membro superior (20%).

O *DASH* variou de 0 a 75,8 (média de 24,6±22,3). O SF-12 - domínio físico - variou de 15,6 a 56,8 (média de 36,1±11,5); no domínio mental entre 19,1 a 68,2 (média de 46,0±13,1). O total do SF-12 médio foi de 82,1± 19,7.

Nesta população, 5/35 (14,2%) estavam trabalhando regularmente; 7/35 (20%) trabalhavam com ausências periódicas nos surtos de doença; 15/35 (42,8%) estavam aposentados ou afastados pela gota. Outros 8/35 (22,8%) estavam afastados ou aposentados por outros motivos.

b) Estudo da *DASH* em relação à qualidade de vida, número de articulações envolvidas e atividade laboral.

Correlacionando-se o índice de função do membro superior (*DASH*) com qualidade de vida física e mental pelo SF-12, concluiu-se que a função de ombros, braços e mãos está diretamente relacionada com qualidade de vida dos pacientes estudados, conforme pode ser observado na tabela 1.

Tabela 1: estudo de correlação entre *dash (disabilities of the arm, shoulder and hand)* e *sf-12 (short form health survey)* em 35 pacientes com gota.

	R	95%IC	p
SF12- domínio físico	-0,76	-0,87 to -0,57	<0,0001
SF12- domínio mental	-0,45	-0,68 to -0,13	0,0065
SF12 total	-0,74	-0,86 to -0,55	<0,0001

Teste de Pearson

Ao se analisar os dados obtidos no estudo do número de articulações envolvidas e relacionarmos com os inquéritos *DASH*, foi verificado que ter mais articulações envolvidas pela

gota piora significativamente o *DASH* (função do membro superior), mas não tem relação com o SF-12 (qualidade de vida), como pode ser verificado na tabela 2.

Tabela 2: estudo de associação entre envolvimento de articulações de membro superior e *dash (disabilities of the arm, shoulder and hand)* e *sf-12 (short form health survey)* em 35 pacientes com gota.

	Com-n-28	Sem n=7	P
<i>DASH</i>	29,06± 22,98	6,533± 7,931	0,01
Sf 12 físico	34,54±11,14	42,34± 12,05	0,11
Sf 12 mental	44,98± 13,51	50,24± 11,59	0,35
Sf 12 total	79,51± 19,12	92,59± 20,29	0,11

Teste de Mann Whitney

Ao relacionarmos a atividade laboral no momento da entrevista com função do membro superior constatou-se que os pacientes que estavam trabalhando ou que tinham alguns períodos de ausência têm uma melhor função do membro superior (*DASH* médio de $18,5 \pm 17,9$); já os aposentados pela doença tem uma pior função do membro superior (*DASH* médio de $38,7 \pm 22,4$; $p=0,01$).

DISCUSSÃO

A gota é uma doença evolutiva (1,6). Se no início tem um padrão monoarticular e auto-limitado, trazendo um sofrimento bastante doloroso, porém passageiro, com o decorrer do tempo muda suas características (1,2,6). Torna-se poliarticular e, mais tarde ainda, tofácea, quando o *pool* total de ácido úrico do organismo é de tal monta que os cristais passam a se depositar em tecidos moles. Um tratamento correto possibilita que esse processo evolutivo seja sustado (6).

As articulações descritas classicamente como envolvidas na gota são as de membro inferior sendo particularmente conhecido o envolvimento da primeira tarso-metatarsiana o que é chamado de podagra. Todavia articulações de membro superior também são atingidas, embora tal fato nem sempre receba a atenção devida. Quando as articulações do braço são lesadas, elas podem prejudicar, em muito, a atividade do membro superior e transtornar as atividades manuais do indivíduo. O presente estudo permite o reconhecimento do alto grau de envolvimento deste grupo articular e da grande importância que isso tem na vida do portador de gota.

Dentre os pacientes estudados, constatamos que a grande maioria foi do sexo masculino (91,45%), dado este que está de acordo com a literatura vigente exposta em um artigo italiano (9) que corrobora a idéia de que a gota é uma doença de homens adultos, raramente afetando a mulher. Sabe-se também que a prevalência da gota aumenta com a idade (1,2), sendo incomum antes da terceira década e com pico de incidência em torno dos 50 anos (10). A idade encontrada em nossa amostra variou de 31 a 79 anos, sendo a média de 56 anos, o que se aproxima do publicado por *T.Ning* e cols (4).

Em relação ao número de articulações já envolvidas pela doença, os pacientes entrevistados tiveram de 1 a 14 articulações (mediana de 5). Em apenas 7 pacientes não havia acometimento do membro superior, mostrando que o comprometimento da função do membro superior, embora nem sempre valorizado, é uma ocorrência freqüente em pacientes com gota. Observe-se que 80% da amostra tinha envolvimento de membro superior. Este achado é concordante com o de outros autores (6).

Ao estudarmos o número de articulações envolvidas e relacioná-las com a função do membro superior (*DASH*) e a qualidade de vida física e mental (SF-12), foi constatado que quanto maior o número de articulações acometidas pela doença, pior a qualidade de vida e função do membro superior. Assim sendo, é importante enfatizar a necessidade da terapia adequada para a doença no sentido de impedir este grupo de pacientes chegar a esse estágio onde a doença assume características incapacitantes.

Apesar de a literatura mencionar o fato de que gotosos são pessoas de alto nível intelectual, bem humoradas e apre-

ciadoras dos prazeres da vida (6), observa-se no presente estudo que essa doença diminui a qualidade de vida de seus portadores, ocasiona perda de produtividade no trabalho e função social. Quase metade deles estavam aposentados ou afastados pela doença.

Verificamos nos pacientes que estão trabalhando ou que sofrem apenas pequenos períodos de ausência no trabalho uma melhor função do membro superior, característica ausente nos aposentados e afastados pela doença (grupo que compõe 42,8% da população estudada). Este resultado reflete o acometimento do membro como um fator importante no afastamento da atividade laboral.

CONCLUSÃO

Concluindo, pode-se dizer que o envolvimento de membro superior em gota é freqüente e que o mesmo está diretamente ligado à perda de qualidade de vida do paciente e da sua capacidade laborativa.

Referências

1. Edwards LN. Gout- Clinical features. In Klippel JH, Stone JHM, Crofford LJ, White PH (Eds) **Primer on Rheumatic Diseases**, Springer, N.Y., 2008, p.241-9.
2. Pascual E, Sivera F, Tekstra J, Jacobs JWG. Crystal arthropathies and septic arthritis. In Bijlsma JWW (Ed). **Eular compendium on Rheumatic Diseases**. BMJ Publishing Group, 2009, Italy, p.132-48.
3. Sociedade Paulista de Reumatologia [homepage]. São Paulo – SP. [acessado em 23/09/2011]. Disponível em: <http://www.reumatologiasp.com.br/doencasmaiscomuns.htm>.
4. Ning TC, Keenam RT. Unusual clinical presentations of gout. **Curr Opin Rheumatol** 2010;22 (2):181-7.
5. Hyon KC. A prescription for lifestyle change patients with hyperuricemia and gout. **Curr Opin Rheumatol**. 2010; 22, (2):165 -8.
6. Dalbeth N, Collis J, Gregory K, Clark B, Robinson E, McQueen FM. Tophaceous joint disease strongly predicts hand function in patients with gout. **Rheumatology** 2007; 46,1804-7.
7. Cheng HMS. Disabilities of the arm, Shoulder, and hand- *DASH*: Análise da estrutura factorial da versão adaptada para o português. [Monografia] Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional – UFMG, Belo Horizonte, 2006. Mestrado. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/MSMR-6XLFSE>
8. Interpreting the SF-12. Utah Health Status Survey. Utah Department of Health, 2001. Disponível em: http://health.utah.gov/oph/publications/2001hss/sf12/SF12_
9. Zampogna G, Andracco R, Parodi M, Cimmino MA. Caratteristiche cliniche della gotta in una coorte di pazienti Italiani. **Reumatismo**, 2009; 61(1),41-47.
10. Dirken-Heukensfeldt KJJ, Teunissen TM, van de Lisdonk EH, Lagro-Janssen ALM. Clinical features of women with gout arthritis. A systematic review. **Clin Rheumatol** 2010;29,575–582

Recebido em: 05-11-2012

Aceito em: 12-11-2012

Conflito de interesses: nenhum

Endereço para correspondência:

Thelma L Skare

Rua João Alencar Guimarães 796

Curitiba PR

CEP 80310420

novo nordisk mudando o diabetes

A Novo Nordisk, líder mundial no tratamento do diabetes e presente em mais de 170 países, possui avançados produtos para o tratamento do diabetes, incluindo as modernas canetas aplicadoras. Para a Novo Nordisk, combater o diabetes é uma missão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, um verdadeiro compromisso.

www.mudandoodiabetes.com.br
0800 14 44 88
Novembro/2009



RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA EFEITO DA VILDAGLIPTINA EM IDOSO COM TRANSTORNO DA COGNIÇÃO POR HIPOGLICEMIA RECURRENTE *VILDAGLIPTIN EFFECT IN ELDERLY WITH COGNITION DISTURBANCE DUE TO RECURRENT HYPOGLYCEMIA*

ANGELA NAZÁRIO SABAG*
MARIANA SELBACH SELBACH OTERO*
MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA*

Descritores: Diabetes tipo2, Cognição, Incretina, Vildagliptina
Key words: Type 2 diabetes, Cognition, Incretin, Vildagliptin

Resumo

Nosso objetivo é relatar um caso de paciente idosa com perda da cognição devido a eventos hipoglicêmicos de repetição seguidos de hiperglicemia por má aderência ao tratamento do diabetes devido ao medo de morte por hipoglicemia. **Endocrinol diabetes clín exp 2012; 1507-1511.**

Abstract

We describe a case of an elderly diabetic patient with cognition disturbance due to recurrent episodes of hypoglycemia followed by hyperglycemia caused by no treatment adherence due to fear of death by hypoglycemia. **Endocrinol diabetes clín exp 2012; 1507-1511.**

INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* é uma doença complexa que afeta múltiplos órgãos, sendo causa comum de insuficiência renal, perda visual, neuropatia e doença cardiovascular. Evidências demonstradas por testes cognitivos sugerem que a disfunção cognitiva deve ser listada juntamente com estas complicações. Episódios repetidos de hipoglicemia (*hipo*) moderada a severa têm sido implicados como possível causa de disfunção cognitiva (1). Pacientes idosos apresentam menor resistência à hipoglicemia porque têm comprometimento do mecanismo de contra regulação, diminuição do glicogênio hepático (má nutrição e diminuição do apetite) com conseqüente glicogenólise insuficiente. A hipoglicemia pode trazer severas complicações como quedas e fratura, precipitar eventos cardiovasculares agudos, admissão hospitalar e déficit cognitivo. Portanto a hipoglicemia pode ser ainda mais deletéria nesta população (2).

O manejo do paciente idoso requer cuidado e individualização na escolha do tratamento que deve ser menos agressivo, principalmente, aqueles com comorbidades que possam comprometer a duração e/ou qualidade de vida, permitindo dietas mais liberais, medicamentos menos agressivos, menor rigor no monitoramento glicêmico e hemoglobina glicada > 7% (3).

O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) é o teste de rastreamento mais utilizado como uma avaliação rápida da função cognitiva em vários domínios como a orientação espacial, temporal, memória imediata e de evocação, cálculo, linguagem-nomeação, repetição, compreensão, escrita e cópia de desenho, no entanto, não deve ser utilizado como diagnóstico, mas, sim para indicar funções, alteradas ou não, que deverão ser investigadas. Em termos de validade de conteúdo, o MEEM avalia oito de 11 principais aspectos do estado cognitivo, julgamento, expressão, no entanto omite a abstração. É fácil de ser aplicado e não requer material específico. É um dos poucos testes validados e adaptados para a população brasileira. E considerado normal quando o escore for acima

de 28 pontos (4,5).

RELATO DO CASO

Anamnese

Paciente feminina, 86 anos, natural e procedente de Curitiba.

QP: Paciente refere esquecimento, tonturas e tremores no final da tarde, o qual tem se agravado há 3 meses. Tem episódios associados de fome intensa, e palpitações; realizou no ato de 3 episódios glicemias capilares que foram de 70, 65, e 69 mg/dl. Tais "crises" melhoravam com bala e/ou água com açúcar. Fazia uso há 4 anos de gliclazida 30mg, meia hora antes do almoço. Desde 3 meses atrás a paciente não tinha aderência ao tratamento por medo de morte por hipoglicemia. Conseqüentemente fazia elevação da glicemia pós prandial de 200 a 230 mg/dl associada a sintomas de fraqueza e visão turva.

HDA: DM2 há 5 anos em uso inicial de nateglinida, atualmente com 30 mg/dia de gliclazida.

HMP: Hipertensa controlada com 50mg de losartana.

Dislipidemia controlada com 10 mg de rosuvastatina.

Usa AAS e omeprazol, às vezes polivitamínicos.

Primeiro Mini Mental aplicado aos 84 anos (há 2 anos) escore de 30.

HMF: Mãe e tias hipertensas e diabéticas.

HFS: professora, com mais de 11 anos de escolaridade, mantém-se mentalmente ativa, lê muito, faz palavras cruzadas e entende muito sobre cinema. Faz exercício para terceira idade e caminha cerca de 2x por semana 1 Km.

Exame físico

PA 120/75, IMC 23,5 e cintura de 79cm

Corada, pele com turgor diminuído, língua seca, apática, não participativa.

Mini Mental: realizado há 1 semana com escore de 27 (Perda da pontuação nas questões de atenção, cálculo e na memória de evocação).

Discreta diminuição da percepção ao monofilamento no primeiro pododactilo esquerdo face ventral. Pulsos pediosos diminuídos principalmente à esquerda.

Restante do exame físico normal.

Exames laboratoriais

Colesterol Total 176mg/dl; HDL 43 mg/dl; Triglicérides 45 mg/dl; LDL 72 mg/dl; APO B 69 mg/dl; APO A1 143 mg/dl; Creatinina 1.03; Clearance de Creatinina 59ml/min; HbbA1c 8.3%; Microalbuminúria negativa; TSH 2.3 mUI/ml; Vitamina B12 523; Vitamina D 24 ng/ml; glicemia de jejum 166mg/dl; glicemia 2 horas pós prandial 207mg/dl.

Prescrito colecalciferol, mantido losartan, rosuvastatina,

*Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
E-mail: m.gama@sul.com.br

omeprazol e AAS. Retirada gliclazida e iniciado vildagliptina 50mg 2x/dia.

Após 8 meses paciente retorna sem queixas, filha refere que paciente está mais ativa alegre e participativa. Nega hipoglicemias.

Exame Físico

IMC 23.8 Kg/m², cintura 79.5

Mini mental: realizado há 30 dias com de escore de 29

Demais sem mudanças.

Exames Laboratoriais:

Exames sem mudanças significativas, exceto os abaixo:

GJ 132mg/dl; 2 horas pós-prandial 123mg/dl; HbA1c 7,3%;

Vitamina D 34ng/ml

Conduta: Mantida vildagliptina.

DISCUSSÃO

O Diabetes tipo 2 é uma das doenças mais comuns entre os idosos, com prevalência entre 15 e 20% para pessoas acima de 60 anos, causando pronunciada morbimortalidade devido as complicações micro e macro vasculares (7).

A hipoglicemia é uma das complicações agudas importantes no paciente diabético especialmente no idoso. Nestes, o manejo do diabetes é dificultado pela falta de percepção à hipoglicemia a qual apresenta relação estreita com a idade, tempo de doença e de insulínização (8). Um estudo mostrou que diabético tipo 2 tratado há mais de 5 anos com insulina tem maior prevalência para moderada a severa hipoglicemia semelhante a do diabetes tipo 1, igual prevalência foi encontrada em usuários de sulfoniurêias (8). O estudo *GUIDE* mostrou a menor frequência de *hipos* em usuários da gliclazida MR quando comparada à glimeperida, embora suas efetividades sejam idênticas (9). Barreiras criadas pelo medo da hipoglicemia são comuns no idoso. A paciente deste relato teve vários episódios de *hipo* moderada, assim classificada devido ao fato de que a paciente não necessitava ser hospitalizada durante o evento o qual era resolvido por ela mesma (8). No entanto o medo da morte, da dependência dos familiares gerou um mecanismo defensivo "no ato de comer para não ter *hipo*" e má aderência ao uso da gliclazida. A hipoglicemia ocasionada pelas sulfoniurêias está relacionada ao tempo de doença, idade e estado mental do paciente. Glibenclamida e clorpropamida, sulfas de primeira geração causam *hipos* graves e duradouras. Em relação as drogas de segunda geração a gliclazida ocasiona um menor número de eventos hipoglicêmicos quando comparada à glimeperida (10).

Mecanismo de manutenção da glicemia: Como a paciente defendeu-se da hipoglicemia?

A queda de glicose sanguínea é prontamente detectada por neurônios cerebrais principalmente os hipotalâmicos. Existem estudos mostrando que existem centros sensitivos viscerais situados no sistema porta capazes de enviar mensagens hipoglicêmicas via aferente pelo nervo vago. Esta via pode ter como co-adjuvante a via aferente simpática - via nervo espinhal (11). Estes sinais causam uma resposta neuronal autonômica organizada pelo hipotálamo com ativação do sistema simpático neuronal e medular da adrenal o que resulta em inibição da secreção de insulina e estimulação da secreção do glucagon. O maior estimulante para a secreção de insulina é a glicose, quando esta diminui no sangue existe uma comunicação via célula beta e célula alfa com estimulação da secreção do glucagon (12). Esta comunicação celular durante o evento hipoglicêmico ainda não é bem explicada e talvez seja feita via simpático (central e medula adrenal) e via parassimpático. Existe também ativação da produção de cortisol e hormônio do crescimento o que prolonga a resposta hiperglicêmica e torna tão difícil a compensação do diabetes em dias a semanas pós hipoglicemia. A resposta de proteção contra a *hipo* seria: aumento da produção

hepática de glicose e lipólise para a neoglicogênese e síntese "de novo" de ácidos graxos, estes agem como combustível importante para musculatura cardíaca e periférica. A secreção de catecolaminas estimula também a neoglicogênese renal que se soma à hepática. Existe um aumento da mobilização dos aminoácidos, lactato e glicerol o que poupa a utilização da glicose principalmente pelo músculo (12,13).

O diabetes tipo 2, sem neuropatia autonômica, tem o mecanismo de contra regulação íntegro ao contrário do diabetes tipo 1. Existe, no tipo 2 inclusive, uma situação de hiperglicagonemia no qual é baseado o tratamento com incretinas. Como já foi dito há um *cross talk* entre célula beta e alfa que se perde no diabetes tipo 2 com o passar do tempo de doença. No diabetes tipo 1, existe uma hipoglicagonemia pelo corte total no relacionamento células beta/alfa devido ao hipoinsulinismo. Diabéticos tipo 2 de longa data comportam-se como o tipo 1 com ausência de resposta da secreção do glucagon à hipoglicemia (12,13,14).

A resposta de defesa desencadeada pelo cérebro pela ativação simpática cursa com sudorese, vaso constricção cutânea, hipertensão sistólica e aumento dos batimentos cardíacos (13). Caso exista falência da resposta hiperglicêmica desencadeada pelo glucagon e catecolaminas e mais tarde pelo cortisol e GH o paciente entra direto numa fase de neuroglicopenia com confusão mental, convulsão e coma necessitando de cuidados hospitalares (13,14).

Isto não aconteceu com a paciente descrita, mas, as *hipos* mesmo que leves desencadeou um medo de morte eminente levando-a a abusar de alimentos ricos em sacarose e má aderência ao uso da gliclazida, resultando em variabilidade glicêmica importante.

Porque a alteração no teste MiniMental?

As hipoglicemias recorrentes diminuem a resposta contra regulatória. A *hipo* no idoso contribui para diminuição da densidade massa cinzenta, diminui o fluxo sanguíneo cerebral e está relacionada a perda de memória em qualquer idade (2).

Existe com a idade diminuição do suprimento de glicose no hipocampo. Em pacientes jovens, *hipos* de repetição podem causar um estado de adaptação das células neuronais, aumentando o suprimento de glicose ou mesmo fontes alternativas de combustível o que faz preservar a cognição após *hipos* recorrentes, o que não acontece no idoso (14).

No estudo *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) foram randomizados 10.251 pacientes diabéticos tipo 2 com alto risco de mortalidade por doença cardiovascular e sem história de hipoglicemias freqüentes. Um grupo em controle estrito com HbA1c alvo <6.0% e outro com terapia padrão. Ao cabo de 3.4 anos, o grupo intensivo alcançou HbA1c de 6.4% e o grupo padrão de 7.5%, o estudo foi interrompido pelo alto número de mortes no grupo estrito 5% (4% no padrão). A causa do aumento da mortalidade no grupo estrito não é bem conhecida, tudo aponta para eventos hipoglicêmicos iatrogênicos (15).

O manejo do diabetes no idoso é dificultado devido em parte às mudanças fisiológicas próprias da idade tais como; os sintomas que quase sempre passam despercebidos, o aumento do limiar renal da glicose, ausência de polidipsia devido as alterações no centro da sede associadas ao uso de inibidores da ECA, portanto desidratação pode ter como única queixa distúrbio de conduta (16). Portanto confusão mental, incontinência urinária e perda de peso são sintomas freqüentes no diabético idoso. Hipoglicemia ocorre sem os sintomas catecolaminérgicos por comprometimento neuroautonômico próprio da idade (17). Sintomas como demência somam-se a complicações micro ou macro vasculares cerebrais. Sintomas exagerados podem estar presentes durante uma pequena diminuição da glicemia e ausentes em outros momentos durante uma queda maior da glicemia. Alterações no metabolismo do hipoglicemiante, *clearance* e distribuição devem ser consideradas quando uma

droga for escolhida para tratamento do idoso diabético (17). A osteoporose é freqüente no diabetes, que por si só é uma causa freqüente de perda de massa óssea, portanto queda por hipoglicemia aumenta a incidência de fraturas de colo de fêmur e morte (18).

Revisões sistemáticas da literatura mostram alterações de cognição em adultos não dementes portadores de diabetes tipo 2. Diminuição da velocidade do processamento da memória verbal e da execução eficiente de informações estruturadas, podem ser observados durante a aplicação de testes psicométricos como o *MiniMental State Examination*. Em um estudo de *Van den Berg et al* foi relatado que em um período de 4 anos de seguimento houve uma alteração, embora pequena, do estado cognitivo em diabéticos tipo 2 (19).

O Mini Mental foi o teste escolhido para avaliar função cognitiva da paciente, pois a mesma já era avaliada pelo geriatra a cada 2 anos. Este teste é rápido leva cerca de 10 minutos e pode ser aplicado por qualquer profissional de saúde. É denominado mini porque avalia somente distúrbios da cognição sem fazer diagnóstico de demência. Pacientes com escores menores que 28 deverão ser submetidos a testes específicos para demência (20,21).

A paciente do relato apresentou *hipos* leves de repetição. No MiniMental anterior as *hipos* apresentou escore normal que subitamente decaiu com o quadro da paciente. Com a melhora da hiperglicemia e abolição das *hipos* a paciente melhorou seu estado cognitivo com melhora da pontuação nas questões de atenção, cálculo e na memória de evocação recuperando o escore anterior aos eventos hipoglicêmicos.

A reversibilidade do quadro talvez se deva ao pequeno período de descompensação do diabetes e melhora da hidratação pela euglicemia (22).

Morte súbita por hipoglicemia

Existem relatos de que hipoglicemia por um período de tempo ≥ 60 minutos induz um estado inflamatório, semelhante ao produzido pela hiperglicemia, comprovado pelo aumento sérico da IL6. A IL6 estimula a produção de ACTH e cortisol tendo como consequência aumento da atividade de contra regulação em hipoglicemias prolongadas (23). A paciente do caso descrito, nunca permaneceu por longo tempo em hipoglicemias que foram classificadas com leves pois eram $> 55\text{mg/dl}$

O estudo *ACCORD* mostrou o risco de morte súbita por hipoglicemia (15).

Hipoglicemia aguda aumenta o risco de morte súbita por arritmia. Existem duas formas de arritmias desencadeadas por drogas ou por hipoglicemia: prolongamento do espaço QT ou por sobrecarga de cálcio. O diabetes por si só sensibiliza o miocárdio aos efeitos arritmogênicos da sobrecarga de cálcio. A resposta catecolaminérgica da hipoglicemia agudamente diminui o potássio plasmático levando ao prolongamento do QT e aumenta a sobrecarga de cálcio levando à taquicardia e fibrilação ventricular (22). O prolongamento do espaço QT é forte preditor de mortalidade tanto em diabetes tipo 1 como tipo 2. A ação da *hipo* é semelhante a drogas pró arritmicas. Deve-se ter cuidado no uso de drogas antipsicóticas atípicas que prolongam o QT, neste tipo de paciente. A hipoglicemia também tem sido associada a isquemia cardíaca e eventos trombóticos (8,22).

O *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS 10-year follow-up study) mostrou um efeito denominado *legacy effect* relatando que nos idosos em início do diabetes, evitar *hipo* é primordial para a manutenção do efeito fisiológico de contraregulação (8). Portanto pacientes com doença coronariana, arritmias e hipertensos de difícil controle o tratamento do diabetes deve ser menos rigoroso tendo como alvo uma HbA1c entre 7.5-8%. Diabéticos idosos sem risco coronariano eminente e com doença incipiente devem ter como alvo HbA1c ente 7-7.5% (15,22)

Portanto o medo de morte da paciente, pode-se dizer, era baseado em fato real!

A escolha da vildagliptina como hipoglicemiante em monoterapia

Os inibidores da *Dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4) ligam-se e inibem a ação desta enzima que inativa as duas principais incretinas *glucagon like peptide-1* (GLP-1) e *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). As incretinas têm uma meia vida muito curta e são responsáveis pela liberação de insulina em resposta a ingestão alimentar.

Diferentemente dos agonistas do receptor do GLP1 os inibidores da DPP4 prolongam a atividade e aumentam a ação das incretinas endógenas. O mecanismo de ação dos inibidores da DPP4 é dependente da estimulação de glicose alimento induzida, portanto difere dos secretagogos de insulina por apresentarem baixo risco de hipoglicemia (8).

Em não diabéticos a vildagliptina não estimula a secreção de insulina e tampouco reduz a glicemia. Em disglucêmicos, intolerantes à glicose e DM2 iniciais a vildagliptina age na secreção de insulina e na função da célula beta como foi comprovado em um estudo de 12 semanas com 179 indivíduos intolerantes à glicose em uso de vildagliptina (50mg). Quando comparados ao grupo placebo houve 32% de redução de hiperglicemia pós prandial sem nenhum relato de hipoglicemia (8,24).

Em outro estudo com 1 ano de seguimento, com vildagliptina como monoterapia, não houve relato de nenhum evento hipoglicêmico contra 2 casos ocorridos no grupo placebo (25).

A vildagliptina por sua ação estimuladora da secreção de insulina alimento induzida preserva a dependência fisiológica do GLP1 da glicose que chega ao estômago. Além disso, mesmo com a inibição da DPP4 a estimulação do glucagon pelo GIP (glicose sensível) pode se maximizada em vigência da *hipo* (26).

Existem relatos de que a vildagliptina não interfere com a produção do glucagon (via GLP1) em condições de hipoglicemia, atuando sem interferência no mecanismo de mediação local célula alfa/beta, não influenciando na resposta das catecolaminas e cortisol à hipoglicemia e aumentando atividade parasimpática (26,27).

A falta de aderência da paciente pelo medo das *hipos* contribuiu para a variabilidade glicêmica, um marcador do risco, tanto para hipoglicemia como para hiperglicemia. A variabilidade glicêmica é o maior killer no diabetes tipo 2.

A vildagliptina diminui a variabilidade glicêmica como foi demonstrado no estudo de *Marfella et al* portanto foi uma opção segura já que não apresenta risco para hipoglicemias principalmente como monoterapia (28). A razão da maior eficácia na variabilidade glicêmica da vildagliptina quando comparada à sitagliptina, obtida no estudo de *Marfella et al*, deve-se em parte a 80% da supressão da atividade da DPP4 nas 24 horas comparada a menos que 70% da obtida pela sitagliptina. Uma maior supressão do glucagon pela manhã associada à inibição aumentada e mantida da DPP4 manteria os níveis diários do GLP1 mais elevados promovendo uma maior estabilidade nos níveis glicêmicos.

A vildagliptina além da diminuição da variabilidade glicêmica, o que contribui para a diminuição do estresse oxidativo, diminui o PAI 1 e o peptídeo atrial natriurético mostrando, com isso um efeito cardioprotetor (29).

A melhora do escore no Mini Mental deve-se à redução da hipoglicemia, no entanto é relatado melhora da qualidade de vida em idosos em uso da vildagliptina, apesar da mesma não cruzar a barreira hematoencefálica. Um estudo em ratos alimentados com dieta rica em gordura mostrou a ação da droga na resistência neuronal à insulina e na disfunção mitocondrial neuronal melhorando o distúrbio de memória induzido pela dieta. Neste estudo a droga melhorou a atividade da insulina ao nível de receptor neuronal aumentando fosforilação do IRS1 (*insulin receptor substrate*) e a fosforilação da Akt/PKB-serina o

que restaurou a disfunção mitocondrial com melhora da função cognitiva dos animais. No estudo a vildagliptina parece ter ação cerebral indireta através do GLP1 local. O GLP1 está envolvido em neuro proteção cerebral sinalizando através GLP1r o controle do óxido nítrico com diminuição das espécies reativas do oxigênio tóxicas para a mitocôndria (30).

Portanto as indicações da vildagliptina no caso foram pela diminuição da variabilidade glicêmica e baixo risco de hipoglicemia o que trouxe aderência da paciente ao tratamento.

CONCLUSÃO

A hipoglicemia é uma complicação importante no manejo do paciente diabético e deve ser considerada na escolha do fármaco para tratamento da hiperglicemia. No paciente idoso a hipoglicemia é mais freqüente e de maior gravidade, podendo ter repercussões muito negativas na função cognitiva que devem ser consideradas juntamente com as complicações clássicas.

A vildagliptina foi uma excelente escolha para este perfil de paciente, pois, apresentou boa tolerância, contribuiu para a melhora da função cognitiva propiciou boa adesão ao tratamento e excelente controle glicêmico.

Referências

1. Christopher T. Kodl and Elizabeth R. Seaquist. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. **Endocrine Reviews** 2008; 29: 494–511.
2. Diabetes Mellitus in Older People: Position Statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. **JAMA** 2012; 13:497-502.
3. Diretrizes da SBD / 2011/ Sociedade Brasileira de Diabetes.
4. Almeida OP. [Mini mental state examination and the diagnosis of dementia in Brazil]. **Arq Neuropsiquiatr** 1998;56(3B):605-12.
5. Jones RN, Gallo JJ, Dimensions of the Mini -Mental State Examination among community dwelling older adults, **Psychol Med** 2000; 30:605-18.
6. Centers for Diseases Control and Prevention National Diabetes Fact Sheet. General information and national estimates on diabetes in the United States. Atlanta(GA):U.S.Department of Health and Human Services. **Centers for Disease Control and Prevention**, 2005. Disponível em: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/costs/tables.htm>.
7. Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complication of type 2 diabetes(UKPDS35): prospective observational study. **BMJ**. 2000;321(7258):405-12.
8. Sylvie Dejager • Anja Schweizer Minimizing the Risk of Hypoglycemia with Vildagliptin: Clinical Experience, Mechanistic Basis, and Importance in Type 2 Diabetes Management **Diabetes Ther** 2011 2,2:51-66.
9. Dandona P, Chaudhuri A, Dhindsa S. Proinflammatory and prothrombotic effects of hypoglycemia. **Diabetes Care** 2010;33:1686-1687.
10. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of oncedaily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. **Eur J Clin Invest**. 2004;34:535- 542.
11. Cryer PE: The prevention and correction of hypoglycemia. In Handbook of Physiology: The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism. Jefferson LS, Cherrington AD, Eds. New York, Oxford Univ. **Press**, 2001, p. 1057–1092
12. Gerich JE, Langlois M, Noacco C, Karam JH, Forsham PH: Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: Evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. **Science** 182:171–173, 1973
13. Cryer P, Davis SN, Shamoon H Hypoglycemia in Diabetes **Diabetes Care** 2003; 26 (6): 1902-1012
14. Segel SA, Paramore DS, Cryer PE: Hypoglycemia associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. **Diabetes** 2002;51, 724–733
15. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm Jr RH, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD) **N Engl J Med** 2008; 358:2545–2559
16. Meneilly GS, Tessier D:Diabetes in elderly adults **J Gerontol Med Sci** 2001;56,5–13
17. Chau D, and. Edelman SV Clinical Management of Diabetes in the Elderly **Clinical Diabetes** 2001;19,(4):172-175
18. Gregg EW,Yaffe K, Cauley JA, Rolka DB, Blackwell TL, Narayan KM, Cummings SR: Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of the Osteoporotic Fractures Research Group. **Arch Intern Med** 2000;160(2):174–180
19. van den Berg E, . Reijmer Y. D, Bresser J, . Kessels RPC . Kappelle LJ Biessels GJ on behalf of the Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus **Diabetologia** 2010; 53,58–65
20. Bravo G, Hebert R. Reliability of the Modified Mini -Mental State Examination in the context of a two -phase community prevalence study. **Neuroepidemiol** 1997; 16:141-148.
21. Folstein M, THE MINI-MENTAL STATE EXAMINATION, 1975
22. C. Nordin The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence **Diabetologia** 2010;53,1552–1561
23. Dotson S, Freeman R, Failing H, Adler G, Hypoglycemia Increases Serum Interleukin-6 Levels in Healthy Men and Women **Diabetes Care** 2008; 31,1222–1223
24. Rosenstock J, Foley JE, Rendell M, et al. Effects of the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycemia in subjects with impaired glucose tolerance. **Diabetes Care** 2008;31,30-35.
25. Keating GM. Vildagliptin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. **Drugs**. 2010;70,2089-2112.
26. Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. **Mol Cell Endocrinol** 2009;297,127-136.
27. Abbatecola AM, Maggi S, Paolisso G. New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly: role of incretin therapies. **Drugs Aging**. 2008;25(11):913-25.
28. Marfella R, et al. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. **J Diab Complications** 2010;24,(2):79-83.
29. Sakamoto et al. Comparison of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily using continuous glucose monitoring (CGM): Crossover pilot study (J-VICTORIA study) **Cardiovascular Diabetology** 2012; 11,92:2-7
30. Pipatpiboon N ,Pintana H, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Siriporn C. DPP4-inhibitor improves neuronal insulin receptor function, brain mitochondrial function and cognitive function in rats with insulin resistance induced by high-fat diet consumption **Eur J Neurosci**. 2012;5,91(11-12):409-14

Recebido em: 02-10-2012

Revisado em: 18-10-2012

Aceito em: 30-10-2012

Conflito de interesse: nenhum no caso relatado

Mirnaluci P R Gama faz palestras remuneradas para o Laboratório Novartis

Endereço para correspondência:

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama

Rua Augusto Stefeld 2134

Curitiba PR

CEP 80520560

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DE MEDICINA DO PARANÁ

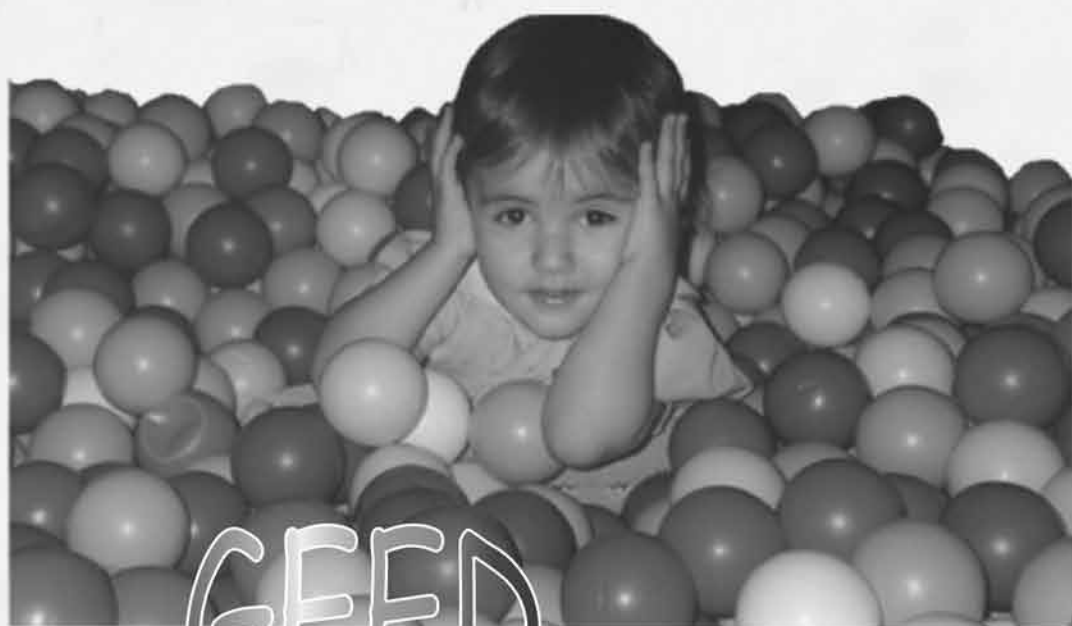
PROJETO DOCE

DIABETES OBJETIVANDO
CONTROLE E EDUCAÇÃO

MANEJO PRÁTICO DO
DIABETES



UNIDADE DE DIABETES
HOSPITAL - DIA



GEED

GRUPO DE ESTUDOS EM ENDOCRINOLOGIA
E DIABETES

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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

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

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

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

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

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

05 O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

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

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

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

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

09 Os nomes de medicamentos citados no texto (nomes de fantasia, oficiais, patenteados, químicos e siglas de pesquisa) devem obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde, segundo normas resumidas por KOROLKOVAS, A. - Nomenclatura Editorial Normativa - Nomes de fármacos (Drug Nomenclature). Rev. Bras. Clin. Terap. 5: 1976 (fevereiro).

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

11 Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor.

Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho. O conteúdo dos artigos é de responsabilidade dos autores. A ligação entre o(s) autor(es) e laboratórios farmacêuticos, assim como outra fonte que seja geradora de recursos deve ser sempre citada pelo(s) autor(es). Os direitos autorais dos manuscritos passam a ser da revista em questão.

12 Será dada prioridade absoluta na publicação dos artigos e/ou notas que versarem sobre assuntos direta ou indiretamente relacionados à finalidade básica da **Revista Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental**.

13 Os estudos que envolverem animais de pesquisa, ou humanos, deverão obedecer às regras da Declaração de Helsinki de 1979 e revisada em 2000. O(s) autor(es) também tem direito à explicação, caso sua pesquisa não esteja de acordo com as regras da Declaração de Helsinki. Além disso, quando o estudo envolve humanos deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética de sua instituição.

14 Endereço para correspondência do autor principal deverá constar no final do artigo. Seu artigo é de sua inteira responsabilidade, devendo o mesmo responder por seu relato tanto dentro da ética médica quanto dentro de processos legais.

15 Definição estrutural dos principais tipos de artigos

Artigos Originais

São artigos produzidos através de pesquisas científicas, apresentando dados originais descobertas científicas com relação a aspectos experimentais ou observacionais de característica médica, bioquímica e social. Inclui análise descritiva e ou inferências de dados próprios. Em sua estrutura devem constar os seguintes itens: Introdução, Material e Métodos, Resultados obtidos e estudados por um método de estatística adequado Discussão e Conclusão.

Artigos de Revisão

São artigos que visam resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. As revisões deverão ser encomendadas pelos editores, a não ser em caso de relevância científica para a classe médica.

Artigos de Atualização ou Divulgação

Estes relatam informações atualizadas de interesse da revista ou uma nova técnica de investigação ou de laboratório. Este tópico é distinto em seu relato do artigo de revisão.

Relato de Caso

Apresentam dados descritivos sobre uma patologia com relevância acadêmica em relação à doença, tratamento, laboratório ou associação com outra patologia.



“Meu objetivo é controlar a minha glicemia, e não permitir que ela me controle.”

Diabetes Nós Cuidamos é uma aliança que cresce a cada dia em torno do paciente diabético, a partir de uma iniciativa da sanofi-aventis, líder mundial em Diabetes. Visite e recomende www.DiabetesNósCuidamos.com.br, com dicas de nutrição, troca de experiências, palavra de especialistas, serviços, receitas e histórias de vida. Isso é mais que um website. É o nosso compromisso.



DIABETES
NÓS CUIDAMOS

www.diabetesnoscuidamos.com.br

Não deixe de controlar seu diabetes
Adquira seus produtos online



Medidores de
glicemia

Tiras Reagentes

Insulinas

Insumos para
Bomba de Infusão

Alimentos

O primeiro site nacional especializado em produtos
para controle e tratamento do diabetes

Formas de pagamento



 Compre com segurança



Plano de Fidelidade
Diabetes Service



Siga-nos no twitter:
twitter.com/diabeteservice



Acompanhe-nos no facebook:
facebook.com/diabeteservice

www.diabeteservice.com.br 

De acordo com a RDC 44/2009 para a venda de medicamentos feita por meio remoto é necessário o envio da receita médica por fax, email ou outro meio, para a efetivação da compra. As informações contidas no site www.diabeteservice.com.br não devem ser usadas para automedicação e não substituem, em hipótese alguma, as orientações dadas pelo profissional da área médica. Somente o médico está apto a diagnosticar qualquer problema de saúde e prescrever o tratamento adequado. Ao persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.