



ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 5 - NÚMERO 4

SETEMBRO, 2005

www.endocrino.com



***Papyrus de Ebers: primeiro relato
no mundo da história da medicina***

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, uma História a ser contada.

A fundação, os primeiros anos e a expansão até os dias de hoje.

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) foi fundada em 12 de novembro de 1970, em Niterói, Rio de Janeiro, por iniciativa do Professor Titular da Disciplina de Endocrinologia do Hospital Antonio Pedro, da Universidade Federal Fluminense, Prof. Dr. Procópio do Valle. A SBD surgiu de acordo com as palavras do Prof. Dr. Procópio do Valle: “para atender a algumas transformações que tomavam corpo na época. A diabetologia tornava-se um ramo sólido da endocrinologia e suas metas ficavam distintas: O crescente número de pacientes e a integração com outras áreas de atuação da medicina tornavam os caminhos percorridos pela diabetologia cada vez mais marcantes”.

A 1ª diretoria da SBD foi eleita nesta mesma data, sendo o 1º Presidente eleito o Prof. Dr. Procópio do Valle (1970 – 1973). O 1º Simpósio da SBD, já como sociedade legalmente instituída, realizou-se em 1971 no Centro de Convenções do Hotel Glória, no Rio de Janeiro.

A filiação à uma entidade congênere internacional deu-se também em 1971. A SBD filiou-se oficialmente à ALAD (Associação Latino Americana de Diabetes) com a contribuição de US\$ 400.00, referente à contribuição de 50 sócios.

Em 1973, realizou-se o 1º Congresso Brasileiro de Diabetes e a 1ª reunião da Associação Latino-Americana de Diabetes, no Centro de Convenções do Hotel Glória, no Rio de Janeiro. A participação de 652 médicos latino-americanos neste evento, o 1º Congresso da SBD, evidenciou a necessidade de uma sociedade que, de acordo com os objetivos de seus fundadores “congregasse os diabetologistas brasileiros a fim de aprimorar o estudo do Diabetes, realizando congressos e jornadas médicas no país e em conjunto com sociedades estrangeiras da especialidade”.

Os primeiros anos da SBD foram essencialmente dedicados à arregimentação de sócios, à estruturação da sociedade e ao aprimoramento dos estatutos. Ao mesmo tempo buscava uma maior integração com entidades internacionais com os mesmos objetivos da SBD a fim de atualizar-nos quanto a estudos e pesquisas da área.

Contando unicamente com o tempo livre de seus diretores, a SBD dedicava muito de seu esforço à organização dos seus Congressos Nacionais que se realizavam de 3 em 3 anos, até 1985 quando passou a se realizar de 2 em 2 anos, alternando-se com os Congressos da SBEM.

Com o passar dos anos, a SBD foi arrecadando os recursos necessários para, finalmente, em 1997 estabelecer-se em uma sede própria com uma secretária tempo integral, que ajudou a por em prática muitas das resoluções tomadas em reuniões e assembléias que até aquela data dependiam da disponibilidade de tempo da diretoria eleita e de seus colaboradores.

Em junho de 2002, a SBD consegue contratar mais uma pessoa totalmente dedicada ao crescimento e expansão da SBD, uma gerente administrativa, que, juntamente com a secretaria dão um ritmo novo à sociedade, organizando simpósios, agilizando as ações dos departamentos e tornando viável a criação das regionais, proposta aprovada em 1989 que necessitará no início do suporte da matriz para seus primeiros passos.

Assim, as 4 primeiras regionais da SBD foram aclamadas em Assembléia Geral Extraordinária, durante o 2º Simpósio para Atualização do Consenso da SBD em 12 de Abril de 2003 em Salvador- BA.

No ano de 2005, teremos o 15º Congresso da SBD que será realizado em Salvador, de 11 a 15 de novembro sob a presidência da Dra. Reine Marie Fonseca.

Em 2003, a SBD editou o 3º Consenso sobre Tratamento do Diabetes Mellitus resultado de 5 Simpósios de Atualização realizados em 5 regiões do Brasil (São Paulo, Rio de Janeiro, Porto Alegre, Salvador e Belo Horizonte) e que pela primeira vez trouxe a opinião de médicos dedicados à essa área de atuação da medicina, representativos de boa parcela da classe.

Os Presidentes da SBD e os Congressos Nacionais.

Importantes nomes ligados à área do Diabetes Mellitus foram chamados a dirigir os

passos da SBD, juntamente com uma diretoria capaz e coesa que com visão e determinação transformaram a SBD em uma sociedade que, hoje, conta com 1200 associados e que foi capaz de arregimentar 1800 participantes no 13º congresso de 2001, no Rio de Janeiro, com uma receita aproximada de R\$ 2.000.000,00. São eles:

1970-1973	Dr. Procópio do Valle
1973-1976	Dr. Emilio Mattar
1976-1979	Dr. Emilio Mattar
1980-1983	Dr. Francisco Arduíno
1983-1986	Dr. Bernardo Leo Wajchenberg
1986-1987	Dr. Adolpho Milech
1988-1989	Dr. Armando Aguiar Pupo
1990-1991	Dr. Thomaz Rodrigues Porto da Cruz
1992-1993	Dr. Edgard D'Avila Niclewicz
1994-1995	Dr. Antonio Roberto Chacra
1996-1997	Dr. Antonio Carlos Lerario
1998-1999	Dr. Jorge Luiz Gross
2000-2001	Dra. Adriana Costa e Forti
2002-2003	Dr. José Egídio Paulo de Oliveira
2004-2005	Dr. Leão Zagury

Os congressos da SBD, desde o 1º realizado no Rio de Janeiro em 1973, tem congregado um número crescente de médicos e profissionais ligados à área que buscam através dos simpósios, palestras e mesmo encontros informais com colegas, aprimorar seus conhecimentos de como melhor tratar o Diabetes.

Há alguns anos duas importantes atividades pré-congresso passaram a fazer parte dos Congressos Nacionais: o “Encontro Nacional de Educação em Diabetes” e o “Curso de Diabetes para Diabéticos e Familiares”, fechando assim o círculo almejado pelos fundadores da SBD “propiciar o estudo do Diabetes Mellitus no Brasil entre os médicos e profissionais ligados a área, estimular a educação dos diabéticos e para isso formar Educadores em Diabetes”.

Os congressos da SBD estão aqui relacionados:

1º Rio de Janeiro /1973	Dr. Procópio Valle
2º Salvador /1976	Dr. Thomaz Cruz e Emilio Mattar (SBD e SBEM)
3º São Paulo /1979	Dr. Bernardo Leo Wajchenberg
4º São Paulo /1982	Dr. Maria Odete Ribeiro Leite (SBD e SBEM)
5º Foz do Iguaçu- PR /1985	Dr. Edgard D'Avila Niclewicz
6º Salvador-BA /1987	Dr. Thomaz Cruz
7º Guarapari - ES /1989	Dr. Laerte Damaceno e Armando Pupo
8º Fortaleza- CE /1991	Dr. Adriana Costa e Forti
9º São Paulo-SP /1993	Dr. Antonio Roberto Chacra
10º Foz do Iguaçu-PR /1995	Dr. Antonio Carlos Lerario
11º Porto Alegre-RS /1997	Dr. Jorge Luiz Gross
12º Aracaju-SE /1999	Dr. Raimundo Sotero de Menezes
13º Rio de Janeiro -RJ /2001	Dr. Marília de Brito Gomes
14º Goiânia-GO/ 2003	Dr. Nelson Rassi
15º Salvador-BA/2005	Dra. Reine Marie Chaves Fonseca
9º Congresso ALAD	Dr. Edgard Niclewicz

O Congresso de 1985 foi marcante, pois vários episódios importantes ocorreram a partir deste evento, como por exemplo a regulamentação dos produtos “diet” no Brasil, a introdução dos refrigerantes “diet” e a criação de uma comissão ligada as doenças Crônico Degenerativas, junto ao Ministério da Saúde, atuante até o momento.

Em 1995 realizamos o 9º Congresso da Associação Latino Americana de Diabetes, realizado em Foz do Iguaçu, com a presença de mais de 1500 congressistas dos 5 continentes. Foi um grande fortalecimento para a SDB.

Em 2006 estaremos criando a Regional da SBD no Paraná.

Se você é medico ou profissional da área da saúde e tem interesse especial nesta patologia, associe-se à SBD. Com isto você estará recebendo continuamente atualização através de eventos periódicos, publicações, congressos e através do Site Diabetes.org.br.

Ligue-se a nós, um abraço a todos;

Edgard Niclewicz

Editor Chefe

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)

Editores

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

Editores convidados

Ana Lúcia Fedalto (UTP)
Anelise R Budel (FEPAR)
Carlos Caron (FEPAR)
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)
Cesar Alfredo P. Kubiak (HNSG-UNICEMP)
Claudio Albino (UEM)
Denis José Nascimento (UFPR)
Edgard Niclewicz(CDC-Pr)
Dilermando Hopfer Brito (SEMPR)
Edith Falcon de Legal (IPS - Asunción - PY)
Hans Graf (UFPR)
Henrique de Lacerda Suplicy (UFPR)
João Carlos Simões (FEPAR)
João Eduardo L. Nicoluzzi (HAC)
Luis A B. Borba (HUEC)
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)
Marcelo Leitão (UNICENP)
Marcos Pereira (FEPAR)
Maria de Lourdes Pessole Biondo-Simões
(PUCPR, UFPR)
Milene Frey (UFPR)
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP CDE.
Diabetes Care Manager- (Los Angeles
Children Hospital)
Perceu Seixas de Carvalho (UFES)
Paulo Rossi (FEPAR)
Priscila B. Dabaghi (UTP)
Regina M. Vilela (UTP)
Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)
Rosana Radominski (UFPR)
Sérgio Vencio - HAJ- (GOIÂNIA)
Tatiana Zacharow (HUEC)

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

Silviane Pellegrinello, Sheyla S. Q. Alonso, Caroline
F. Luz Martins, Pêrsio Ramon Stobbe, Gabriela
Carolina de Mira.

Consultoria: Maria Isabel S. Kinasz

Maria da Conceição Kury da Silva
(Bibliotecárias FEPAR)

Impressão: Editora Paranaense Ltda.

Tel.: (41) 2102-1600 - Fax: (41)2102-1616

BR 277 - Rod. do Café - Km 9,3

Campo Largo - PR - CEP: 83.600-970

e-mail: edipar@edipar.com.br

Revisão final: GEED-HUEC

Diagramação: Mirnaluci R. Gama, Silviane
Pellegrinello, Sheyla S. Q. Alonso, Caroline F. Luz
Martins, Pêrsio Ramon Stobbe, Gabriela Carolina de
Mira, Sergio Augusto de Lima, Juarez Borato



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

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

R. Augusto Stelfeld, 1908, 6º andar.

Curitiba-PR. - Tel: (41) 223-3277.

site: www.endocrino.com

e-mail: endocrinohuec@ig.com.br

Tiragem desta edição: 600 exemplares.

Sumário

Editorial.....421

Sumário.....423

Artigo de Revisão

Intracrinologia: A Desconhecida Importância da Produção
Local de Esteróides Sexuais. Dehidroepiandrosterona e
Sulfato de Dehidroepiandrosterona Revisitados.....424

Contribuição original

Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica.....434

Relato de Caso

Carcinoma Papilífero Multicêntrico Hiperfuncionante
da Glândula Tireóide.....439

Artigos Originais

Tópicos em Clínica Médica: Pressão Intraocular em
Usuários Crônicos de Corticóides Orais.....443

Relação do Número de Leucócitos e Síndrome Metabólica.....445

Pesquisa de Fatores de Risco para Desenvolvimento
de Doença Cardiovascular em uma População
Saudável de Estudantes de Medicina.....450

Capa

Papiro de EBERS: primeiro relato humano da história da medicina

Encontrado no Egito em 1870 o *PAPIRO DE EBERS* continha prescrições em hieróglifos para sete medicações, além de um relato de um ancião com uma doença desconhecida que urinava muito, tomava água o dia inteiro e morreu, após ter perdido muito peso. A medicação mais interessante descrita no documento foi para asma onde uma mistura de ervas deveria ser misturada ao fumo para ser inalada. Georg Ebers (1837-1898) Papyrus Ebers (Ebers Papyrus) Leipzig, 1875

FONTES:

http://www.nlm.nih.gov/hmd/breath/breath_exhibit/MindBodySpirit/IIBa18.html

<http://www.aldokkan.com/science/ebers.htm>

<http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Papyrus4233.png>

<http://www.umanitoba.ca/faculties/medicine/units/history/notes/roots/roots2.html>

ARTIGO DE REVISÃO

INTRACRINOLOGIA: A DESCONHECIDA IMPORTÂNCIA DA PRODUÇÃO LOCAL DE ESTERÓIDES SEXUAIS. DEHIDROEPIANDROSTERONA E SULFATO DE DEHIDROEPIANDROSTERONA REVISITADOS

MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA^{1,2}
SILVIANE PELLEGRINELLO¹
CAROLINE FERNANDA LUZ MARTINS¹
ANDREA MARÇAL SZPAK²
FLÁVIA ADRIANA NEGRÃO²
MURILO MURATA²
MÁRIO JÚNIOR²
TIAGO SCOPEL²

Descritores: DHEA, DHEA S, Intracrinologia, Suplementação hormonal
Key words: DHEA, DHEA S, Intracrinologia, Supplementary Hormone

Resumo

A dehidroepiandrosterona (DHEA) e seu composto sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) são a maior fonte de androgênios secretados pela adrenal. Existe uma diminuição, idade dependente, dos níveis séricos da DHEA e do DHEA S. Transtornos de humor, função cognitiva, sensação de bem estar, doença cardiovascular, osteoporose, diabetes mellitus, alteração da função sexual, transtornos auto imunes são patologias que incidem no idoso e que podem estar relacionados com os níveis plasmáticos da DHEA e do DHEA S. Apesar do mito da DHEA e DHEA S serem a “fonte da juventude” muitas pesquisas ainda são necessárias para que se possa indicar estes hormônios como co-adjuvantes no tratamento destas doenças. **Endocrinol diabetes clín. exp 2005;4: 424-433.**

Abstract

Dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfate are major secretory products of the human adrenal. Age-related decreases of serum DHEA and DHEAS are well established, and might be related with aging, cognitive function, mood, well-being, cardiovascular disease, sexual function, osteoporosis, diabetes as well as immune function. The DHEA replacement could be useful in the elderly. Despite the myth of DHEA as a “fountain of youth” there is little scientific support. Because of these conflicting data, it is necessary more studies to established the utility and safety of long-term DHEA supplementation. **Endocrinol diabetes clín. exp 2005;4: 424-433.**

INTRODUÇÃO

A dehidroepiandrosterona (DHEA) e seu composto sulfatado, solúvel em água (sulfato de dehidroepiandrosterona – S-DHEA), descobertos em 1934, são hormônios esteróides, precursores de andrógenos e estrógenos, sintetizados em grandes quantidades pelo córtex da glândula adrenal, mais especificamente pela zona reticular. Quando a referência for feita a ambos os hormônios usa-se a sigla DHEA(S)^{1,59}.

A DHEA é um androgênio fraco contribuinte para os efeitos androgênicos, principalmente, depois da conversão periférica em andrógenos mais potentes, como a testosterona e a dehidrotosterona¹. A DHEA e o S-DHEA também agem como neuroesteróides^{1,2}. (Fig 1)

Durante a vida fetal, a adrenal sintetiza quantidade significativa de DHEA, que diminuem durante a infância, au-

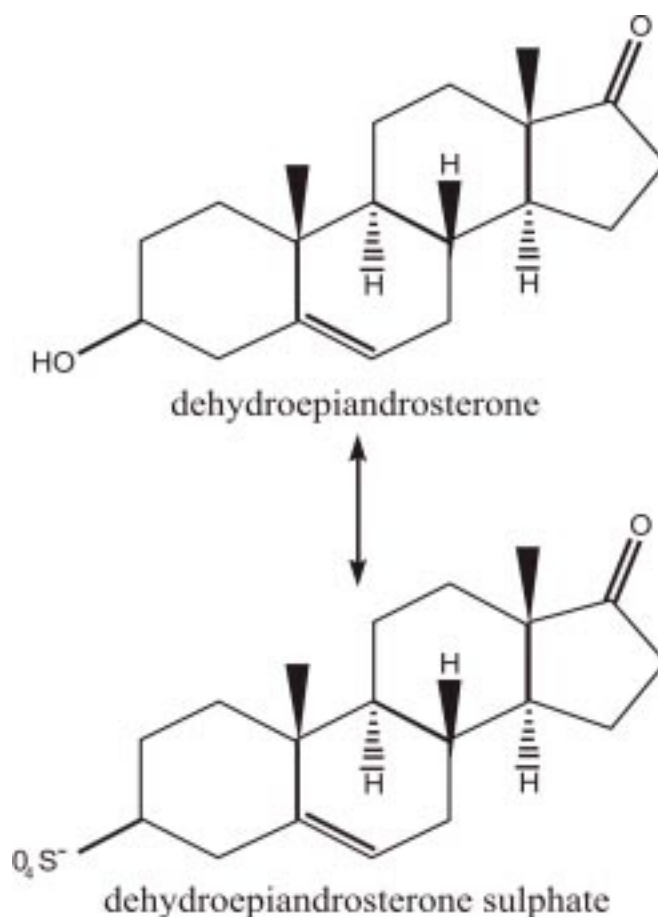


FIG1: DHEA e seu composto sulfatado S-DHEA
ADAPTADO PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
(USA); Mazat,L; 98(14):8145-8150 (2001)

mentam novamente com a adrenerca que tem seu início 2 anos antes da puberdade fisiológica³. Ambos os hormônios atingem um pico entre a idade de 25 e 30 anos, cerca de dez vezes maior que o cortisol, seguido de um declínio relacionado com a idade. Aos 70 anos os níveis plasmáticos destes esteróides atingem 5 a 10% dos níveis encontrados no início da vida adulta⁴.(FIG 2)

DHEA é convertida em sulfato de DHEA na adrenal e no fígado, únicos órgãos que possuem a enzima sulfotransferase responsável pela sulfatação da DHEA; nos tecidos periféricos a transformação do S-DHEA em DHEA é feita pela sulfatase¹. Na adrenal e nos folículos pilosos, próstata, genitália externa e tecido adiposo pequenas quantida-

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

²Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica do Paraná
E-mail: m.gama@sul.com.br

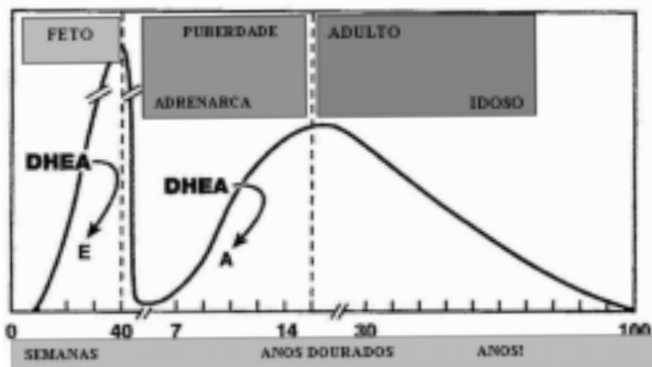


FIG2: Níveis plasmáticos da DHEA, no humano, em diferentes etapas da vida Adaptado JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 1996; Ravaglia,G; 81(3):1173-1178

des de DHEA e S-DHEA são convertidos em androstenediona, testosterona, dihidrotestosterona, os dois últimos, potentes androgênicos. Podem também ser convertido em estrogênios exercendo suas ações específicas, via receptores androgênicos ou estrogênicos.

A contribuição dos efeitos androgênicos é maior na mulher principalmente durante a instalação da pubarca, (desenvolvimento do pêlo terminal), no entanto são pobres os efeitos androgênicos nos homens^{1,3,4}. Se a adrenarca tem um papel na puberdade de maior importância que a ação na Unidade Pilo Sebácea, ou se contribui para o aumento da massa óssea nesta fase do desenvolvimento, não se sabe^{1,2,24}.

Estudos epidemiológicos indicam estreita correlação entre morbi-mortalidade e níveis de DHEA plasmáticos principalmente em homens fumantes¹². Os estudos que relatam maiores benefícios no sexo masculino tanto na redução das doenças cardiovasculares como melhora da função auto imune¹³. A diminuição dos níveis circulantes da DHEA e do S-DHEA tem sido implicada em algumas mudanças relacionadas com o envelhecimento, maior prevalência de mortalidade cardiovascular, obesidade, neoplasias, risco para osteoporose e alteração da função imunológica^{1,8,12,13,24}.

Um pouco da fisiologia da produção do DHEA e do S-DHEA

RELAÇÃO EIXO HIPOTÁLAMO HIPÓFISE COM PRODUÇÃO E RITMO CIRCADIANO DO DHEA E DO S-DHEA

Cerca de metade da DHEA (C19 corticosteróide) circulante é produzida pelo córtex adrenal, o restante é proveniente das gônadas, tecido gorduroso (por transformação periférica) e notavelmente no cérebro. A síntese esteroide segue o seguinte caminho colesterol -> pregnenolona -> DHEA -> testosterona -> estrogênio (FIG 3). Humanos têm consideravelmente, maior quantidade circulante de DHEA, do que outras espécies. Os primatas, produzem cerca de 10% dos níveis produzidos pelo organismo humano. A pequena quantidade produzida em animais roedores de laboratório, fazem os estudos sérios soarem discrepantes em relação aos seus achados, quando comparados ao ser humano^{12,13}.

As concentrações séricas da DHEA exibem um ritmo circadiano que reflete a secreção da corticotropina (ACTH). O ritmo varia durante o ciclo menstrual sendo alto durante a fase lútea. Em virtude da meia vida plasmática do S-DHEA ser muito longa, o mesmo não possui um ritmo circadiano^{1,2,3}. Tanto a DHEA como o S-DHEA são derivados da 17-hidroxipregnenolona e da 17-hidroxiprogesterona,

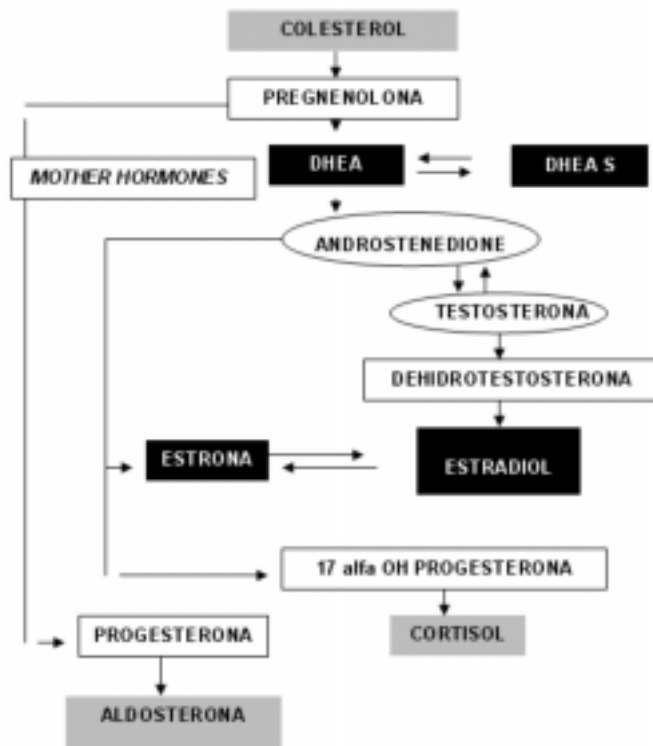


FIG 3: Adaptado de Pharmacotherapy 1999;19(5):582-591

terona, as concentrações plasmáticas destes os compostos aumentam em patologias em que estão aumentados os seus precursores, como na forma virilizante da deficiência da 21-hidroxilase (forma da CYP21A2)^{2,6}. Estão elevados em pacientes com Síndrome de Cushing, principalmente nos carcinomas adrenais. Na Síndrome de Cushing ACTH-dependente tanto em adenomas hipofisários como em tumores ectópicos produtores de ACTH, os níveis plasmáticos do DHEA e do S-DHEA estão normais ou até mesmo baixos, apesar dos altos níveis de ACTH, mostrando com isso, que sua produção pode ser regulada por outros fatores que não o ACTH^{1,2,4,6}.

DHEA E S-DHEA FETAL

A adrenal fetal produz sulfato de pregnenolona e S-DHEA que são detectados no sangue fetal a partir da 25ª semana de gestação. Não se sabe a função do S-DHEA fetal, talvez aja como antagonista do cortisol, protegendo o feto dos efeitos catabolizantes e apoptóticos dos glicocorticóides^{1,4,10}.

Modo de ação pouco conhecido do DHEA e do S DHEA

Ambos agem em receptores androgênicos ou estrogênicos dependendo da forma em foram convertidas. In vitro exercem ação em cinco tipos de receptores, desconhece-se, no entanto, a importância clínica destas interações moleculares^{5,6,7}.

- 1.Efeitos antagonísticos ao GABA, via receptores do ácido gama amino butírico (GABA).
- 2.Potencialização dos efeitos do glutamato, via receptores N-metil-aspartato
- 3.Provavelmente, sejam os ligantes naturais de receptores nucleares descobertos recentemente denominados CAR
- 4.Ação somente da DHEA em receptor de células endoteliais ligados à proteína G
- 5.Ação de ambos os hormônios em receptores de neuroesteróides com função antidepressivas

em animais de experimentação, denominados receptores sigma.

Ações “Possíveis e Impossíveis” da DHEA e do S-DHEA

PERI-MENOPAUSA E MENOPAUSA

A produção de androgênios na mulher é derivada de fontes ovarianas (androstenediona e testosterona) e adrenais (DHEA e S-DHEA) com produção diária quantitativamente semelhantes. A produção adrenal na menopausa cai em torno de 50% quando comparada às mulheres jovens. Neste período o ovário torna-se o grande produtor de androgênios aumentando a produção de androstenediona e testosterona, através do aumento da transformação de folículos atresícos. Em mulheres ooforectomizadas a perda de produção de androgênios pelos ovários é manifestada clinicamente pela diminuição da libido, torna-se importante a reposição androgênica nestas mulheres. Não está claro o papel da reposição androgênica na mulher peri ou pós-menopausa. Em um estudo com 60 mulheres em perimenopausa a suplementação com 50mg de DHEA quando comparada com placebo, resultou em um aumento plasmático tanto do S-DHEA, como da testosterona, porém sem influência nos sintomas de insônia, irritabilidade, ondas de calor, perda de memória e sensação de bem estar. Assim apesar da reposição com DHEA melhorar o perfil hormonal, não houve melhora concomitante da sintomatologia¹¹.

OSTEOPOROSE

Em mulheres com osteoporose a concentração plasmática de DHEA parece ser menor comparada às que não apresentam tal patologia. A queda na produção de derivados androgênicos da adrenal pode ser um dos coadjuvantes na perda de massa óssea em mulheres na menopausa, por isso foram feitos vários estudos com reposição de DHEA nesse grupo populacional. Em trabalho feito com mulheres pós-menopausa recebendo reposição de DHEA através de creme vaginal realizado por *Labrie et al* foi encontrado aumento significativo na densidade óssea do fêmur, após 6 meses de reposição com DHEA; mas após 12 meses de reposição, o fêmur não apresentou um aumento significativo de sua densidade óssea¹³.

Em um estudo controlado, randomizado, placebo, duplo cego com 280 pacientes (idade variando entre 60-79 anos), homens e mulheres saudáveis em uso oral de 50mg/dia de DHEA por 12 meses, houve aumento significativo na densidade mineral óssea ($p < 0.05$), diminuição de marcadores ósseos do turnover ósseo ($p < 0.01$ - o peptídeo C-terminal sérico e $p < 0.05$ - a fosfatase alcalina, fração óssea). Isto foi observado durante 12 meses somente em mulheres com mais de 70 anos¹⁴. Existem inúmeras apresentações de DHEA e S-DHEA desde oral a percutânea de reposição (suplementação nos USA), no entanto, são mínimas as evidências médicas que apóiam o uso da DHEA e do S-DHEA na menopausa, assim como de outro tipo de androgênio, devido aos efeitos colaterais associados^{14,15,16,17,18}. História cuidadosa das pacientes deve ser realizada, assim como entendimento social e psicológico^{17,18}. Portanto o uso da DHEA tanto no tratamento, como na prevenção da osteoporose continua incerto^{16,18}.

PELE

A DHEA tem efeito protetor na pele quando for aplicado por via percutânea, protegendo a microvasculatura

com efeitos anti-inflamatórios, diminuindo a ação in loco do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), como foi evidenciado em indivíduos queimados. A pele fica mais fina com a idade devido à diminuição da síntese do colágeno. A DHEA é convertida periféricamente tanto em estrogênio como em testosterona que são contribuintes importantes na síntese de colágeno, elemento primordial na textura e juventude da pele¹⁹. Ainda na pele, a DHEA aumenta a produção das glândulas sebáceas, deixando a pele mais oleosa portanto predispondo à acne^{19,20,21}. *Ketan e cols* mostraram relatos encontrados em estudo com questionários, onde os entrevistados, com queixas de pele muito seca, relataram melhora com o uso da DHEA^{20,21}. Com a retirada da suplementação da DHEA este efeito desapareceu imediatamente^{19,20,21}.

DISFUNÇÃO ERÉTIL E FUNÇÃO SEXUAL

Em estudo de *Werner et al* comparando a população masculina com algum grau de disfunção erétil àquela sem disfunção erétil observou-se uma menor concentração do S-DHEA no plasma dos indivíduos com menos de 60 anos de idade com disfunção erétil. Dado este que não se confirmou na população com mais de 60 anos de idade, provavelmente pela ocorrência de uma maior taxa de disfunção erétil nestas pessoas por outra causa orgânica. Em um pequeno estudo randomizado realizado em idosos onde foi feita reposição de 50mg de DHEA, relataram melhora subjetiva da disfunção erétil^{22,23}.

Quanto ao efeito da concentração plasmática da DHEA e a suplementação com DHEA sobre a função sexual, vários estudos foram realizados, mas, a maioria apresenta resultados conflitantes. *Baulieu et al* utilizando um questionário relacionado a atitude geral sobre a sexualidade, a libido, sinais físicos de excitação, atividade sexual nos últimos 3 meses e a satisfação sexual; não observou alterações na função sexual entre as pessoas usando 50mg de DHEA e o grupo controle. Apenas no grupo de mulheres com mais de 70 anos usando DHEA estes parâmetros tiveram uma melhora significativa¹⁴. Outros estudos, também relatam não ter encontrado alteração alguma na libido de pessoas que faziam suplementação com DHEA²⁴.

FORÇA MUSCULAR

Pacientes com mais de 60 anos de idade têm diminuição de massa muscular com concomitante perda de força muscular. Com o declínio dos androgênios a partir desta idade, surgiram vários estudos tentando explicar o declínio de força muscular pela diminuição dos níveis plasmáticos da DHEA e do S-DHEA. *Morales et al* conduziram um interessante estudo randomizado, cruzado, placebo, duplo cego que tratou 16 pacientes (homens e mulheres), entre 50-65 anos com 100mg/dia de DHEA. Estes pacientes tinham dosagens de DHEA, S-DHEA, androstenediona e testosterona bem abaixo da média de adultos jovens. Em ambos os sexos houve aumento dos níveis plasmáticos da DHEA e do S-DHEA. Nas mulheres houve também aumento de 3 a 5 vezes do valor basal da testosterona, dihidrotestosterona e androstenediona ($p < 0.0001$ para cada hormônio). Nos homens houve aumento somente da androstenediona ($p < 0.05$). O IGF-1 aumentou nos homens 16% e nas mulheres 31%. Nos homens a massa gordurosa diminuiu cerca de 6%. Houve aumento da força muscular do joelho e coluna lombar. Não houve alteração no metabolismo basal, densidade mineral óssea, composto piridinolínico, insulina de jejum, glicemia, lipídios ou cortisol, em ambos os sexos²⁶.

Gaëlle et al em estudo durante 1 ano, duplo cego,

com grupo placebo mostrou não existir melhora na força muscular ou qualquer alteração na composição ou morfologia muscular (quantidade de tecido adiposo em relação ao tecido muscular) em idosos recebendo suplementação de 50mg de DHEA²⁹. Existe, portanto, falta de evidências no uso da DHEA para restaurar força muscular em indivíduos idosos de ambos os sexos^{27,28}. Estudo interessante foi realizado associando-se a DHEA ao Alprazolam (APZ) antagonista e agonista respectivamente do ácido amino butírico (AAB). O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal é suprimido pela ativação dos receptores AAB. Quando associados DHEA e APZ, potencializam os centros excitatórios produtores de glutamato, exercendo um *up regulation* do hormônio do crescimento durante o exercício. Isto comprova a ação da DHEA em neurosecreção de peptídeos envolvidos na secreção de hormônios hipofisários⁴⁷.

Administração de 160mg/dia de DHEA atuou de forma diferente em 2 estudos isolados usando a DHEA para condicionamento físico. Em um dos estudos em homens a DHEA diminuiu cerca de 31% da massa gordurosa enquanto em outro seguindo o mesmo protocolo em mulheres, não alterou a quantidade de massa magra ou gorda. Isto sugere envolvimento de uma predisposição genética ao aumento da atividade da DHEA em resposta ao exercício de resistência⁵⁰. O exercício de resistência aumenta agudamente os níveis séricos de DHEA e de S-DHEA e diminui o índice S-DHEA/DHEA, sugerindo uma ativação da enzima esteróide sulfatase^{50,51,52}. O polimorfismo no gene desta enzima cursa com resposta aguda da DHEA e do índice S-DHEA/DHEA após o treinamento físico, e talvez em alteração da composição corporal androgênio dependente⁵⁰. Homens têm níveis séricos de S-DHEA e de DHEA maiores do que as mulheres⁵³. A diferença de concentração destes hormônios no homem e na mulher é explicada pela maior atividade da enzima na mulher e maior fonte de produção adrenal^{53,54}. A maior concentração do índice durante o exercício de resistência, no homem mostra que a não-resposta do gene da sulfotransferase, na mulher durante a atividade física seja ligado ao cromossomo X^{50,52,53}.

USO DA DHEA (S) EM ATLETAS

A DHEA tem sido usada em atletas na tentativa de melhorar o seu desempenho físico. Em um estudo randomizado, duplo cego com 40 atletas submetidos a treino intensivo, foi administrado durante 1 ano a dose de 100mg/dia androstenediona e placebo. Não houve mudanças na força muscular em relação ao placebo e a androstenediona²⁷. Nos USA, a DHEA pode ser adquirida sem receituário médico, como suplemento alimentar e é mostrada em revistas de atividade física como um hormônio inócuo, modelador muscular. O composto não tem atividade androgênica intensa, mas transforma-se periféricamente em testosterona, hormônio com efeitos colaterais bastante conhecidos. Outro estudo propôs o uso de doses que variaram de 25mg, 50mg e 100mg/dia em relação ao placebo em um grupo de 13 atletas masculinos, durante 6 meses, houve aumento significativo das dosagens plasmáticas da DHEA, S-DHEA, androstenediona, testosterona, dihidrotestosterona e seu metabólico glicoronídeo. Não houve alteração significativa no desempenho de força física³⁰. Mais estudos com maior número de atletas deverão ser realizados para que se chegue a conclusões definitivas^{27,30}.

DHEA & LUPUS ERITEMATOSO

A suplementação de DHEA parece ser promissor no tratamento do Lupus Eritematoso (LE). Em 2 estudos,

feitos por *Van Vollenhoven*, randomizados, duplos cegos em que mulheres receberam 200mg/dia de suplementação com DHEA durante 3 meses, melhoraram o escore de atividade inflamatória da doença, porém sem diminuição estatística no requerimento diário da prednisona quando comparado ao grupo placebo^{31,32}. A significância foi maior quando se usou a escala visual para a sintomatologia. Anticorpo anti-DNA e níveis de C3 e C4 não sofreram modificações significantes^{27,31,32}. Estudos mais longos deverão ser realizados antes de se propor a suplementação de DHEA no LE.

SISTEMA IMUNOLÓGICO

Pesquisadores sugerem que o declínio da DHEA com o avançar da idade esta ligada à diminuição da resposta do sistema autoimune às doenças virais causadas principalmente pelo vírus influenza que é uma das principais causas de morbi-mortalidade de origem viral em idosos³³. Animais roedores de laboratório em idade avançada e submetidos a infecção viral, foram suplementados com DHEA observou-se evidente melhora da resposta imune à infecção³⁴. Pesquisas futuras deverão ser realizadas para avaliar o papel da DHEA aliada a vacina da gripe no grupo de idoso sem resposta a vacinação (cerca de 1/3 da população idosa vacinada)^{33,34}.

Em sepses severa os níveis de S-DHEA diminuem a medida que o cortisol se eleva, isto leva a crer que possa haver um desvio compensatório da síntese de androgênios para a síntese de cortisol no estresse grave. Estudos questionam se a reposição com DHEA pode ser um coadjuvante no tratamento da sepses. O S-DHEA não é biologicamente ativo e a DHEA não pode ser livremente convertida em S-DHEA. Para verificar se a suplementação com DHEA é efetiva neste tipo de paciente, foram estudados 184 pacientes em sepses grave (121 homens e 63 mulheres) e comparados a grupo de 78 pacientes saudáveis, submetidos ao teste do ACTH com medidas do cortisol, DHEA e S-DHEA. Como esperado, houve diminuição dos níveis de S-DHEA no grupo saudável principalmente na mulher, não havendo diferença (nem em relação ao sexo) dos níveis basais e estimulados da DHEA¹³. As diferenças específicas, em relação ao sexo, também foram guardadas nos níveis do S-DHEA dos pacientes sépticos. O cortisol estava mais elevado nos gravemente doentes, assim como o S-DHEA estava diminuído, porém a DHEA estava significativamente elevada comparada aos indivíduos saudáveis. Nos pacientes muito enfermos o índice DHEA S / DHEA está elevado indicando com isso uma diminuição funcional da atividade da sulfotransferase na sepses e que o S-DHEA, nesta patologia, não reflete o *pool* ativo da DHEA. Estes resultados sugerem que não existe uma transferência da produção esteroidogênica na adrenal durante a enfermidade. Portanto não existe necessidade de repor DHEA no estado grave e agudo³⁵.

A DHEA sendo um esteróide, tem propriedades imunomodulatórias, as quais influenciam na concentração sérica de elementos inflamatórios como: interleucina-6 (IL-6), interleucina-2 (IL-2) e fator de necrose tumoral¹⁴. Vários estudos clínicos e experimentais evidenciam a conexão entre interleucina-6 e patologias como: artrite reumatóide, polimialgia reumática, osteopenia, aterosclerose, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e tumor da célula beta. Recentes pesquisas associaram o aumento da idade com um declínio da produção de DHEA e com a secreção aumentada de IL-6 em trabalhos experimentais em ratos³⁶. Segundo *Straub et al*, há uma estreita relação entre a con-

centração de DHEA e a inibição da secreção de IL-6⁹. Portanto, a diminuição da concentração sérica deste hormônio durante o envelhecimento e em doenças inflamatórias pode ser paralela a um aumento significativo da produção de IL-6, a qual é produzida em muitas doenças autoimunes. Então a diminuição de DHEA pode ser um processo deletério, particularmente nas doenças crônicas. Entretanto, a terapêutica de reposição de DHEA, o qual é proposto em diversas pesquisas, necessita de uma monitorização adequada durante o tratamento, já que DHEA pode inibir os efeitos da interleucina-6 e portanto o processo inflamatório^{9,35}.

EFEITOS DA DHEA EM PACIENTES COM AIDS

Em um recente estudo avaliando o efeito da DHEA no humor e fadiga de pacientes portadores de HIV, 45 pacientes (39 homens e 6 mulheres) receberam 200 a 500mg/dia de DHEA por 8 semanas. Nos 32 pacientes que completaram o estudo 72% melhoraram o humor e 81% reduziram a fadiga sem ter nenhum efeito na contagem de CD4 ou nos níveis plasmáticos de testosterona³⁸. *Christeff et al* notaram uma relação inversa entre os níveis de DHEA e deterioração do estado imunológico do AIDS, sugerindo um papel importante para a DHEA no funcionamento fisiológico do sistema auto imune^{37,39}. Apesar de freqüentes os achados patológicos *post mortem* na adrenal de indivíduos com HIV, não se comprovou qual a relação entre as mudanças bioquímicas e os achados anatomo-patológicos^{38,39}.

INSUFICIÊNCIA ADRENAL E DHEA (S)

A reposição de DHEA na insuficiência adrenal não apresentou efeitos metabólicos expressivos. Foi notada uma melhora do bem estar, do humor, assim como da fadiga durante todo o dia, principalmente no final da tarde em ambos os sexos⁴⁰. Não houve mudança na composição corporal, nem na capacidade de exercício físico. *Art et al* trataram 24 mulheres com insuficiência adrenal com DHEA, via oral, pela manhã, durante 4 meses⁴². O resultado obtido foi uma sensação de bem estar, diminuição do estado depressivo, melhora da ansiedade e maior interesse sexual⁴¹. No estudo em que foi usado a DHEA associado ao hormônio do crescimento (GH) em portadores de insuficiência adrenal secundária, a DHEA não melhorou de forma efetiva a qualidade de vida dos pacientes, sendo isto independente do sexo. No entanto o aumento do IGF-1 foi encontrado somente em pacientes femininas, depletadas de estrogênio e não em pacientes masculinos em reposição com testosterona⁴⁶. Cerca de 4 estudos placebo-controlado com 50mg de DHEA oral demonstraram melhora no humor, auto-estima, fadiga e função sexual especialmente em mulheres^{59,60}.

Os autores sugerem, que as possíveis causas entre os discrepantes resultados publicados por grupos sérios de estudiosos da ação do DHEA(S) na insuficiência adrenal sejam^{59,61}:

- Seleção do paciente, se portador de insuficiência primária ou secundária
- Acurácia dos métodos bioquímicos e dos questionários aplicados sobre bem estar
- Outras deficiências hormonais associadas e o método de tratamento aplicado
- Desenho dos estudos

BEM-ESTAR, HUMOR E FADIGA

Uma associação entre síndrome da fadiga crônica

e anormalidades do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal têm sido motivo de estudos, sugerindo que talvez haja outros esteróides adrenais, precursores como a DHEA e o S-DHEA envolvidos na função da memória, bem estar, distúrbios do sono e sensação de fadiga⁴². Apesar de não chegar a conclusões definitivas, existe provavelmente uma associação entre alterações na produção hormonal da adrenal e fadiga crônica. *Cleare et al* fizeram um interessante estudo em portadores de fadiga crônica, onde encontraram níveis diminuídos do S-DHEA, índice cortisol/DHEA diminuído e responsivo ao teste de estimulação com o CRF⁴³. Recentes pesquisas mostram o benefício do uso de pequenas doses de hidrocortisona na fadiga crônica. O aumento plasmático da DHEA pós-CRF, sugere que a suplementação com esteróide pode ser usado nesta patologia. No entanto, novos estudos devem ser realizados para a comprovação deste relato^{42,43}.

A associação entre a DHEA e a sensação de bem estar tem sido bastante sugerida^{44,45}. O estudo do *Rancho Bernardo* em idosos com sensação de fadiga e mal estar encontrou uma relação entre os níveis de DHEA(S) e o humor deprimido em mulheres idosas, porém essa relação não ocorreu nos homens idosos¹³.

FUNÇÃO COGNITIVA

Há consenso na literatura de que o envelhecimento traz perda de memória e déficit de cognição. A diminuição, idade dependente, da DHEA tem sido associada a estes distúrbios. Em um estudo feito em roedores velhos, demonstrou-se que o uso de DHEA restaura a memória quando comparada a ratos mais jovens. Em outro estudo, também com ratos, a administração oral crônica de DHEA melhorou a aquisição e a retenção da memória^{55,56}. Outras publicações com animais de experimentação mostraram que a administração de DHEA aumenta a memória antiga, memória de longo tempo hipocampal e reduz a morte neuronal em culturas de cérebro embrionário de ratos e ainda que os níveis de S-DHEA estão relacionados com testes de memória visual, memória verbal, estado mental e atenção⁵⁶. Porém, em humanos, há contradição nas publicações. Há estudos nos quais observou-se que o nível de DHEA e a performance neuropsicológica diminuem com a idade, porém esses fenômenos parecem ocorrer independentemente⁵⁷. A DHEA exerce ação antagonista ao glutamato no hipocampo. A diminuição da DHEA, tornaria o cérebro mais vulnerável à injúria causada pela liberação do glutamato⁷⁹.

O *Baltimore Longitudinal Study of Aging* foi realizado em homens com idade entre 21 e 90 anos e demonstrou que os níveis séricos da DHEA e do S-DHEA não estavam relacionados com alteração da função cognitiva. Isto foi mostrado através de testes de memória e fluência verbal, testes motores, visuais e de atenção⁵⁵.

Infelizmente, a grande maioria dos trabalhos publicados indicam que não existe associação entre DHEA e função cognitiva. Sua diminuição não é acompanhada de mudanças significativas da função cognitiva e não foi demonstrado efeito benéfico no aumento de seus níveis circulantes, através de reposição oral^{55,56,57}.

DEPRESSÃO

É importante notar que o efeito da DHEA ou do S-DHEA sobre a depressão é pequeno ao contrário do que se imaginava. Acreditava-se que o S-DHEA seria um fator protetor contra a depressão⁵⁸. Atualmente, a relação entre S-

DHEA e depressão não é muito clara devido à heterogeneidade das amostras dos trabalhos já realizados. Na maioria deles os indivíduos eram escolhidos sem nenhum critério desconsiderando-se os níveis séricos da DHEA e do S-DHEA existentes nas diferentes raças, níveis esses já determinados geneticamente^{3,15}. Sabe-se, por exemplo, que a concentração de S-DHEA é menor nas mulheres afroamericanas que nas caucasianas, sem que isso indique insuficiência de S-DHEA. Portanto, a concentração normal de S-DHEA é uma característica inerente de cada raça não podendo haver comparação das taxas de S-DHEA das mulheres caucasianas com as das mulheres afroamericanas^{3,15,41}.

A suplementação oral de DHEA em relação ao placebo, em uma observação clínica com 22 pacientes em uso de antidepressivo que receberam doses crescentes de DHEA 60mg e 90mg/dia evidenciou benefício sobre a depressão. Em outro grupo de 48 pacientes sem antidepressivos em uso de DHEA em doses crescentes (90 a 150mg/dia), tiveram melhora no score para depressão²⁴. Neste grupo, devido às altas doses, houve ocorrência de acne e hirsutismo⁶¹. No entanto é necessário ter em mente que a ocorrência de depressão em mulheres na perimenopausa, por causas outras que não a baixa concentração de DHEA, é uma variável importante^{41,61}.

FATOR DE CRESCIMENTO LIKE INSULINA – IGF-1

O IGF-1 tem ação tanto na proliferação celular como no metabolismo de glicose e proteínas, além de ação modulatória no sistema autoimune⁵⁹. Assim como DHEA (S), os níveis plasmáticos de IGF-1 declinam com a idade. Em homens e mulheres que receberam DHEA por 6 meses não foi observadas mudanças no IGF binding protein –1 (IGFBP-1) e no IGF binding protein –3 (IGFBP-3), só aumentaram os níveis de IGF-1. Um outro estudo não mostrou aumento do IGF-1 em 22 homens submetidos a terapia com 100mg/dia da DHEA. No entanto, um grande número de estudos mostram elevação do IGF-1 em indivíduos sem panhipopituitarismo, tratados com 50mg/dia de DHEA por 3 meses^{59,63}.

DEMÊNCIA DO IDOSO – DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência no idoso. Sua patogenia relacionada basicamente pelos depósitos de substância amilóide no córtex cerebral. Doenças neurodegenerativas como o mal de Alzheimer são associados a níveis elevados de DHEA no líquido cefalorraquidiano, no córtex frontal, no hipocampo, na amígdala, no cerebelo e no corpo estriado⁶⁴. Atualmente, sabemos que o cérebro humano transforma a DHEA em S-DHEA, 7-hidroxi-DHEA, 7 β -hidroxi-DHEA e 16-hidroxi-DHEA; é possível que o acúmulo de DHEA resulte em diminuição da produção destes metabólitos⁶⁵.

Estudo foi realizado para comprovar se o aumento de DHEA intracerebral nos casos de doenças neurodegenerativas teria efeito protetor cerebral. Os resultados mostraram que o aumento da DHEA nestas doenças não tem ação neuroprotetora, nem como metabólico sulfatado ou como metabólico hidroxilado. Estes resultados também sugerem que a sulfotransferase e os citocromos P450 responsáveis pelas 7, 7 β e 16-hidroxiilação da DHEA devem estar presentes em pequena quantidade ou se transformaram através de polimorfismo natural em enzimas dotadas de pouca eficiência⁶⁵. Estes estudos também não comprovaram a relação entre aumento da DHEA e da substância amilóide. Além destes efeitos a DHEA também é capaz de interagir nos neurônios hipotalâmicos com o ele-

mento resposta do estrogênio e pode independente de sua conversão agir como estrogênio neste local⁶⁶. Portanto, há a necessidade de mais estudos para se comprovar algo sobre doença de Alzheimer e DHEA(S).

INSENSIBILIDADE À INSULINA, DIABETES MELLITUS E DHEA(S)

Estudos têm preconizado que os níveis da DHEA sejam regulados pela insulina através de inibição da atividade da 17,20-desmolase, uma enzima chave na produção da DHEA⁶⁷. O hiperinsulinismo aumenta a depuração metabólica da DHEA, por estimular a metabolização da DHEA em hidroxilados, sulfatados e ésteres de ácidos graxos livres⁶⁸. A produção da DHEA primariamente, ocorre na adrenal. A presença de receptores de insulina e de IGF-1 em adrenal, sugerem uma possível ação da insulina na modulação da produção de androgênios. Estudos epidemiológicos têm ligado os componentes mais importantes da síndrome metabólica às concentrações séricas diminuídas da DHEA⁶⁹.

O estudo *Rancho San Bernardo* California em 1992, apresentou um cohort feito com 79% dos sobreviventes recrutados ente 1972 a 1974, homens entre 53 e 88 anos, com diabetes mellitus (DM) tipo 2 foram comparados a um grupo não diabético. Os diabéticos tinham diminuição plasmática do DHEA(S), apresentando relação inversa entre DM, DHEA(S) baixo, triglicerídios elevados e HDL baixo. O estudo mostrou que existe uma correlação entre componentes da síndrome metabólica e níveis diminuídos de DHEA^{69,70}. Um outro braço deste mesmo estudo com 659 mulheres pós-menopausa, as concentrações de DHEA(S) correlacionaram-se positivamente com a relação cintura-quadril e glicemias nas 2 horas do teste oral de tolerância à glicose. Estes resultados mostraram que mulheres na pós-menopausa com aumento de DHEA(S) tem maior intolerância à glicose e aumento da gordura visceral quando comparadas às mulheres menopausadas com níveis de DHEA(S) dentro do normal para a idade⁷¹. No entanto são necessários maiores estudos para a comprovação do que foi encontrado neste estudo.

Em relação ao DHEA(S) e sensibilidade à insulina, trabalhos como os de *Lasco et al* e o de *Casson et al*, em mulheres menopausadas usando baixas doses de DHEA, não encontram nenhuma correlação entre tratamento e diminuição da resistência à insulina^{33,77}. *Morales et al* usando doses maiores de 50mg/dia, tanto em homens como em mulheres, também não encontrou nenhum efeito na sensibilidade à insulina²⁶.

Yamauchi et al estudaram 50 homens japoneses com DM tipo2, bem controlados com dieta e comparados a um grupo controle com intolerância à glicose, chegaram à conclusão de que a diminuição dos DHEA(S) são devidos à hiperglicemia e são independentes dos níveis séricos de insulina⁷². O *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* não encontrou evidência entre DHEA(S) e a progressão da retinopatia em homens com DM2⁷³.

DHEA(S) versus DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E DOENÇA CARDIO VASCULAR

A idade é fator de risco para o aumento da produção de citocinas pró- inflamatórias, tais como a IL-6. O DHEA(S) inibe a produção de IL-6 pelos monócitos humanos, esta ação estende-se à medula óssea, onde é mais eficiente em seu efeito supressor do que o estradiol e a testosterona. A ação supressora da DHEA(S) na IL-6 é via receptor androgênico. Além disso o DHEA(S), em estudos

animais, tem ação nos peroxizome proliferator activated receptor (PPARs), exercendo ação antiinflamatória por inibir o fator de transcrição nuclear (NF) kappa beta, responsável pela produção de citocinas pró inflamatórias. A ativação dos PPARs pode ser o mecanismo pelo qual o DHEA(S) esteja implicado em diminuir a mortalidade por doença cardiovascular^{74,75,76,77}. Doses orais suprafisiológicas de DHEA (100 a 300mg/dia) em humanos inibem a síntese de tromboxane A2 em plaquetas, reduz o inibidor do ativador do plasminogênio, o antígeno ativador do plasminogênio tecidual, aumenta os níveis séricos IGF-1, aumenta o monofosfato cíclico de guanosina e a síntese do óxido nítrico (por via direta ou via IGF-1)^{76,77}. Estes efeitos sugerem que a DHEA possa ter um papel relevante na agregação plaquetária e na isquemia, melhorando a circulação na microvasculatura.

Porém, 5 estudos epidemiológicos não encontraram significância estatística entre os níveis do DHEA(S) e incidência de doença cardiovascular^{76,77}. Em outro estudo realizado em animais utilizando coelhos, *Gordon et al* notaram que a suplementação com DHEA diminuiu as áreas de aterosclerose e a deposição de gordura no coração e no fígado dos animais, além de mostrar que a ação da DHEA não foi devido a interferência no peso ou no perfil lipídico, mas sim por atuação ainda desconhecida, no início do processo aterosclerótico⁸⁰.

Recentemente foram descobertos, em células endoteliais bovinas, receptores de membrana para a DHEA ligados à G proteína; o que poderia explicar os efeitos diretos deste hormônio neste tecido⁸¹. Outro estudo também mostrou o papel do DHEA(S) na proliferação das células musculares lisas independente de receptores androgênicos ou estrogênicos^{82,83}. Este relato foi realizado in vivo, analisando o fluxo sanguíneo medido pela dilatação da artéria braquial durante a hiperemia reativa e medidas séricas de estrogênio, testosterona, DHEA, S-DHEA em 36 mulheres saudáveis pós-menopausa. Houve melhora da função endotelial através da observação da dilatação da artéria braquial, sem aumento sérico da testosterona (T) ou do estrogênio (E2). *In vitro*, houve aumento da expressão da sintase do óxido nítrico sem nenhuma correlação com a ativação receptores da T ou do E2⁸³. Este é um dos poucos relatos na literatura sobre a correlação *in vitro* com in vivo do DHEA(S), na função endotelial.

AÇÃO NOS LIPÍDIOS

Nenhum estudo, em homens, conseguiu comprovar efeitos benéficos nos lipídios com o uso de doses suprafisiológicas ou fisiológicas de DHEA^{26,59}. Porém em mulheres os relatos são conflitantes. *Lasco et al* encontrou aumento no HDL com doses baixas de 25mg/dia DHEA, assim como diminuição do LDL e dos triglicerídios³³. Outro estudo, também em mulheres, não encontrou nenhuma influência do uso da DHEA no lipidograma⁵⁹.

EFEITO NO PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) NO HOMEM

Nenhum efeito no volume prostático e nos níveis de PSA foi relatado em estudos que usaram 50mg/dia DHEA, para tratamento de disfunção erétil, mesmo nos indivíduos com níveis plasmáticos de DHEA muito elevados^{22,23,24,59}.

Farmacocinética, doses fisiológicas e farmacológicas do DHEA(S)

Já existe firmado na literatura médica, o conceito da

livre e contínua interconversão da DHEA e do S-DHEA via hidroxil-sulfotransferases e esteróide sulfatase e que somente a DHEA pode ser convertida na circulação em esteróides sexuais^{1,2,4,5}. Recentemente estes fatos foram comprovados por *Hammer et al* mostrando que no fígado, somente a DHEA se converte em androstenediona, estrona e glucuronídeo de androstenediol. Existe uma conversão DHEA para S-DHEA dose dependente, mas não conversão do S-DHEA para DHEA, mudando o conceito da conversão periférica. Portanto o S-DHEA pode não refletir o pool de estocagem para a regeneração da DHEA e que provavelmente não representa a biodisponibilidade da DHEA no plasma⁸⁴.

A absorção da DHEA por via oral é excelente. A meia vida de eliminação da DHEA é de 15 a 38 minutos e a do S-DHEA é de 7 a 22 horas. A excreção renal é responsável por cerca de 51 a 73% da eliminação do S-DHEA e de seus metabólitos. Em estudos que usaram doses variando de 25mg, 50mg a 300mg/dia, foi demonstrado que doses maiores do que 300mg/dia não aumentavam o DHEA(S) sérico e que doses maiores do que esta não tem nenhuma utilidade farmacológica^{78,85,86,87}.

Reposição oral de DHEA(S) em indivíduos saudáveis com mais de 40 anos de idade é feita na média de 20 a 50mg/dia para o homem e de 10 a 30mg/dia para a mulher. Estas doses geralmente aumentam os níveis séricos de S-DHEA em 2 horas, compatível com encontrado em indivíduos entre 20 a 30 anos⁵⁹. Doses mais altas são usadas para a supressão da DHEA e do S-DHEA em pacientes com hipercortisolismo endógeno ou exógeno. No LE, a dose usada nos estudos foi de 200mg/dia e nos portadores de HIV com transtornos do humor e depressão as doses variaram de 200 a 500mg/dia. A DHEA deve ser usada pela manhã, uma vez ao dia. É necessário medir os níveis séricos antes, durante (anual) e após a reposição ou o tratamento. As doses devem ser ajustadas para manter medida plasmática de S-DHEA dentro da média dos níveis séricos encontrados em indivíduos jovens. No homem os níveis séricos de testosterona não aumentam significativamente, no entanto, a medida sérica de androgênios não reflete com acurácia sua ação tecidual devido à ação intracrinológica no tecido alvo⁵⁹. Não se sabe se doses suprafisiológicas possam suprimir a zona reticulada da adrenal, pois, não existe supressão do eixo hipotálamo-pituitária pelo DHEA(S)^{3,78,89}.

Interação entre DHEA e outras drogas

Os bloqueadores dos canais do cálcio, a metformina, os inibidores da aromatase e o extrato da planta *Pas-siflora Coerula* aumentam os níveis endógenos da DHEA enquanto os corticosteróides e a insulina diminuem^{59,90}.

Contra indicações

A suplementação com DHEA é contra-indicada em pacientes com câncer responsivo aos esteróides sexuais tais como; ovário, mama, endométrio e próstata. Também tem contra indicação absoluta seu uso na gravidez e lactação⁵⁹.

Efeitos colaterais

Dermatite seborréica, acne e hirsutismo leve a médio têm sido relatado em mulheres suplementadas com a DHEA em doses maiores que 25mg/dia. Hepatite foi relatada em mulheres com altos títulos de anticorpos antinuclear que rece-

beram dose única de 150mg/dia. Doses maiores que 100mg/dia aumentam os níveis séricos da testosterona, androstenediona e dihidrotestosterona de 3 a 5 vezes os valores médios da menopausa^{59,91}. *Dorgan et al* observaram que mulheres pós-menopausa com valores normais altos da DHEA tem risco aumentado para desenvolver câncer de mama⁹².

Intracrinologia e indicação para suplementação ou tratamento com DHEA(S).

INTRACRINOLOGIA é definida como um ramo da ENDOCRINOLOGIA, que estuda o processo pelo qual a DHEA e a Androstenediona (denominados precursores dos androgênios) são usados para a síntese tecidual de estrogênios e de androgênios denominados verdadeiros como a testosterona e a dihidrotestosterona^{59,93}. A intracrinologia não é baseada em medidas séricas dos hormônios, que na grande maioria das vezes exercem ação "in loco" sem nunca terem acesso à circulação⁹³. Metabólicos da testosterona, como o glicoronídeo androstenediol, podem refletir com acurácia o metabolismo androgênico, mas não refletem a atividade hormonal tecidual e específica, principalmente se tais tecidos não possuem receptores androgênicos⁹². O DHEA existe nos USA como forma de suplementação, e foi aprovado pelo *FOOD DRUG ADMINISTRATION* (FDA) apenas como suplemento alimentar e não como droga ou hormônio para ser usado como reposição ou tratamento^{94,95}.

CONCLUSÃO

Esta revisão tem como finalidade relatar os trabalhos descritos na literatura e a intensa discussão entre a reposição ou não de androgênios como o DHEA(S). Não existe nela nenhuma intenção em propor o uso clínico destes hormônios, a não ser nos casos cuja necessidade esteja baseada em evidências clínicas. Cuidados devem ser tomados ao indicar a suplementação em pacientes portadores de insuficiência adrenal, principalmente as mulheres com transtorno do humor. Também em pacientes aidéticos ou lúpicos a indicação de suplementação deve ser interpretada com imenso cuidado.

Referências

1. CHROUSOS, GP. Dehydroepiandrosterone and its sulfate. *UpToDate*; 2005.
2. NIEMAN, LK. Measurement of adrenal androgens *UpToDate* ; 2005.
3. NIPPOLDT, TB; NAIR, KS. Is there a case for DHEA replacement? *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12:507.
4. KROBOTH, PD; SALEK, FS; PITTENGER, AL; et al. DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol* 1999; 39:327.
5. FORMAN, BM; TZAMELI, I; CHOI, HS; et al. Androstane metabolites bind to and deactivate the nuclear receptor CAR- beta. *Nature* 1998; 395:612.
6. NESTLER, JE; WHITFIELD, JB; WILLIAMS, TY; et al. Genetics of serum dehydroepiandrosterone sulfate and its relationship to insulin in a population-based cohort of twin subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:682.
7. LIU, D; DILLON, JS. Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric-oxide synthase by a specific plasma membrane receptor coupled to G alpha(i2,3). *J Biol Chem* 2002; 277:21379.
8. TAKEBAYASHI, M; HAYASHI, T; SU, TP. A perspective on the new mechanism of antidepressants: neurogenesis through sigma-1 receptors. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 Suppl 3:S208.
9. STRAUB, RH; KONECNA, L; HRACH, S; et al. Serum Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA Sulfate Are Negatively Correlated with Serum Interleukin-6 (IL-6), and DHEA Inhibits IL-6 Secretion from Mononuclear Cells in Man in Vitro: Possible Link between Endocrinosenescence and Immunosenescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jun; 83(6):2012-7.
10. MILLER, WL. Steroid hormone biosynthesis and actions in the materno-feto-placental unit. *Clin Perinatol* 1998; 25:799.
11. BARNHART, KT; FREEMAN, E; GRISSO, JA; et al. The Effect of Circulating Dehydroepiandrosterone Supplementation to Symptomatic Perimenopausal Women on Serum Endocrine Profiles, Lipid Parameters, and Health-Related Quality of Life. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3896.
12. MAZAT, L. DHEA and DHEAS *PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES (USA)* 2001; 98(14):8145-8150.
13. LAUGHLIN, GA; BARRET-CONNOR, E. Sexual Dimorphism in the Influence of Advanced Aging on Adrenal Hormone Levels: The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Oct;85(10):3561-8.
14. BAULIEU, EE; THOMAS, G; LEGRAIN, S et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:4279-84.
15. JOSEPH, P. DHEA: Dehydroepiandrosterone *Am J Health-Syst Pharm*. 2000; 57(22):2048-2056.
16. LABRIE F, BELANGER A, CUSAN L et al. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:2396-402.
17. TUMMALA, S; SVEC, F. Correlation between the administered dose of DHEA and serum levels of DHEA and DHEA-S in human volunteers: analysis of published data. *Clin Biochem*. 1999; 32:355-61.
18. HOEGER, KM; GUZICK, DS. The use of androgens in menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42(4):883-94.
19. SKIN and DHEA www.healthy-networks.com/ Acessado em 07-2005
20. ROSENFELD, RL; LUCKY, AW. Acne, hirsutism, and alopecia in adolescent girls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22:507.
21. ROSENFELD, RL; DEPLEWSKI, D. Role of androgens in the developmental biology of the pilosebaceous unit. *Am J Med* 1995; 98(1A):80S.
22. LEGGAIN, S et al. Dehydroepiandrosterone Replacement Administration: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies in Healthy Elderly Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Sep; 85(9):3208-17.
23. SAUCEDO, RP; FONSECA, ME; BASURTO, L; et al. Decremento en los Andrógenos Circulantes en el Hombre Durante la Senescencia. *Gac Méd Méx*. 2000;136(4):335-39.
24. FLYNN, MA; WEAVER-OSTERHOLTZ, D; SHARPE-TIMMS, KL; et al. Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1527.
25. ROBERT, L; ROSENFELD, K. Normal adrenarche. *UpToDate*;2005
26. MORALES, AJ; HAUBRICH, RH; HWANG, JY et al. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol*. 1998; 49:421-32.
27. JOSEPH, P. DHEA: Dehydroepiandrosterone *J Health-Syst Pharm* 2000; 57(22):2048-2056.
28. BROEDER, CE; QUINDRY, J; BRITTINGHAM, K et al. The andro project: physiological and hormonal influences of androstenedione supplementation in men 35 to 65 years old participating in a high-intensity resistance training program. *Arch Intern Med* 2000; 160:3093
29. PERCHERON, G; HOGREL, JY; DENOT-LEDUNOIS, S et al. Effect of 1-Year Oral Administration of Dehydroepiandrosterone to 60- to 80-Year-Old Individuals on Muscle Function and Cross-sectional Area: A Double-blind Placebo-Controlled Trial *Archives of Internal Medicine*, Mar 2003; 163: 720 - 727.
30. NAWATA, H; YANASE, T; GOTO, K et al. Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S. *Mech Ageing Dev*. 2002;123:1101-1106.
31. VAN VOLLENHOVEN, RF; ENGLEMAN, EG; MCGUIRE, JL. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1995; 38:1826-31.
32. VAN VOLLENHOVEN, RF. Dehydroepiandrosterone in systemic

- lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000; 26:349-62.
33. CASSON, PR; ANDERSEN, RN; HERROD, HG et al. Oral dehydroepiandrosterone in physiological doses modulates immune function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169:1536-9.
 34. KHORRAM, O; VU, I; YEN, SS. Activation of immune function by dehydroepiandrosterone (DHEA) in age-advanced men. *J Gerontol A Biol Sci Med.* 1997; 52(1):M1-7.
 35. WARLT, F; HAMMER, P; SANNING, D et al. Cortisol, DHEA and DHEAS in severe sepsis - a paradigm revisited **Endocrine Abstracts 90C30 British Endocrine Societies 24th Joint Meeting 4-6 April 2005, Harrogate, UK.**
 36. SCHULD, A; MULLINGTON, J; FRIESS, E et al. Changes in dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate plasma levels during experimental endotoxemia in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Dec; 85(12):4624-9.
 37. CHRISTEFF, N; LORTHOLARY, O; CASASSUS, P et al. Relationship between sex steroid hormone levels and CD4 lymphocytes in HIV infected men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1996; 104(2):130-6.
 38. RABKIN, JG; FERRANDO, SJ; WAGNER, GJ et al. DHEA treatment for HIV+ patients: effects on mood, androgenic and anabolic parameters. *Psychoneuroendocrinology.* 2000; 25(1):53-68.
 39. SONNABEND, J; FLEISCHER, T; SEAMAN, JD. DHEA and DHEAS in AIDS. *Int Conf AIDS.* 1989 Jun 4-9; 5: 658 (abstract no. C.602). Community Research Initiative New York, NY, USA.
 40. HUNT, PJ; GURNELL, EM; HUPPERT, FA et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Dec;85(12):4650-6.
 41. AACE NUTRITION GUIDELINES TASK FORCE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS. Medical Guidelines for the Clinical Use of Dietary Supplements and Nutraceuticals **ENDOCRINE PRACTICE** 2003; Vol 9 No. 5; 417.
 42. ARLT, W; CALLIES, F; VAN VLIJMEN, JC et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1999;341:1013-1020.
 43. CLEARE, AJ; O'KEANE, V; MIELL, JP. Levels of DHEA and DHEAS and responses to CRH stimulation and hydrocortisone treatment in chronic fatigue syndrome *Psychoneuroendocrinology* 2004; Jul;29(6):724-32.
 44. VALLEE, M; MAYO, W; LE MOAL, M. Role of pregnenolone, hydroepiandrosterone and their sulfate esters on learning and memory in cognitive aging. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001; Nov;37(1-3):301-12.
 45. KALMIJIN, S; LAUNER, LJ; STOLK, RP et al. A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate and cognitive function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(10):3487-92.
 46. VAN THIEL, SW; ROMIJN, JA; PEREIRA, AM; et al. Effects of Dehydroepiandrosterone, Superimposed on Growth Hormone Substitution, on Quality of Life and Insulin-Like Growth Factor I in Patients with Secondary Adrenal Insufficiency: A Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** 2005; Vol. 90, No. 6 3295-3303.
 47. DEUSTER, PA; FARADAY, MM; CHROUSOS, GP; POTH, MA. Effects of Dehydroepiandrosterone and Alprazolam on Hypothalamic-Pituitary Responses to Exercise **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** 2005; Vol. 90, No. 8 4777-4783
 48. WOLKOWITZ, OM; REUS, VI; KEEBLER, A et al. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 1999; 156:646.
 49. SCHMIDT, PJ; DALY, RC; BLOCH, M et al. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:154.
 50. RIECHMAN, SE; et al Steroid sulfatase gene variation and DHEA responsiveness to resistance exercise in MERET **Physiological Genomics** 2004; 17:300-306.
 51. HERRANZ, L; MEGIA, A; GRANDE, C; et al. Dehydroepiandrosterone sulfate, body fat distribution and insulin in obese men. *Int J Obes* 1995;19: 57-60
 52. HOUMARD, JA; MCCULLEY, C; SHINEBARGER, MH; BRUNO, NJ. Effects of exercise training on plasma androgens in men. *Horm Metab Res* 1994; 26: 297-300.
 53. LEMMER, JT; IVEY, FM; RYAN, AS; MARTEL, GF et al. Effect of strength training on resting metabolic rate and physical activity: age and gender comparisons. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33: 532-541.
 54. PERCHERON, G; HOGREL, JY; DENOT-LEDUNOIS, S; FAYET, G et al. Double-blind placebo-controlled trial. Effect of 1-year oral administration of dehydroepiandrosterone to 60- to 80-year-old individuals on muscle function and cross-sectional area: a double-blind placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2003; 163: 720-727.
 55. MOFFAT, SD; ZONDERMAN, AB; HARMAN, SM; et al. The Relationship Between Longitudinal Declines in Dehydroepiandrosterone Sulfate Concentrations and Cognitive Performance in Older Men *Arch Intern Med.* 2000; 160:2193-2198.
 56. HUPPERT, FA; VAN NIEKERK, JK. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function. **Cochrane Database Syst Rev.** 2001 ;(2):CD000304.
 57. JANSSSENS, H; VANDERSCHUEREN, DM. Endocrinological aspects of aging in men: is hormone replacement of benefit? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Sep;92(1):7-12.
 58. MORRISON, MF; TEN HAVE, T; FREEMAN, EW; et al. DHEA-S Levels and Depressive Symptoms in a Cohort of African American and Caucasian Women in the Late Years **Reproductive Years. Biol Psychiatry.** 2001 Nov 1; 50(9):705-11.
 59. CAMERON, DR; BRAUNSTEIN, GD. The Use of Dehydroepiandrosterone Therapy in Clinical Practice. **Treat Endocrinol** 2005; 4 (2): 95-114.
 60. LOVAS, K; LOGE, JH; HUSEBYE, ES. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 581-8.
 61. TEN, S; NEW, M; MACLAREN, N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2909-22.
 62. MORRISON, MF; TEN HAVE, T; FREEMAN, EW et al. DHEA-S levels and depressive symptoms in a cohort of african american and caucasian women in the late reproductive years. *Biol Psychiatry.* 2001 Nov 1; 50(9):705-11.
 63. JAKUBOWICZ, D; BEER, N; RENGIFO, R. Effect of dehydroepiandrosterone on cyclic- guanosine monophosphate in men of advancing age. *Ann N Y Acad Sci* 1995;774: 312-5.
 64. KIM, SB; HILL, M; KWAK, YT; et al. Neurosteroids: Cerebrospinal Fluid Levels for Alzheimer's Disease and Vascular Dementia Diagnostics *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 5199 - 5206.
 65. WEILL-ENGERER, S; DAVID, JP; SAZDOVITCH, V et al. In vitro metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) to 7alpha-hydroxy-DHEA and Delta5-androstene-3beta,17beta-diol in specific regions of the aging brain from Alzheimer's and non-demented patients. *Brain Res.* 2003 Apr 18;969(1-2):117-25.
 66. VILLAREAL, DT. Effects of Dehydroepiandrosterone on Bone Mineral Density What Implications for Therapy? **Treat Endocrinol** 2002; 1 (6): 349-367.
 67. NESTLER, JE; USISKIN, KS; BARLASCINI, CO; et al. Suppression of serum dehydroepiandrosterone sulfate levels by insulin: an evaluation of possible mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:1040-6.
 68. WELLMAN, M; SHANE-MCWHORTER, L; ORLANDO, PI; JENNINGS, JP. The Role of Dehydroepiandrosterone in Diabetes Mellitus **Pharmacotherapy** 1999;19(5):582-591, 1999.
 69. NESTLER, JE. Regulation of human dehydroepiandrosterone metabolism by insulin. *Ann NY Acad Sci* 1995; 774:73-81.
 70. BARRETT-CONNOR, E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1992; 117:807-11.
 71. BARRETT-CONNOR, E; FERRARA, A. Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, obesity, waist-hip ratio, and non insulin-dependent diabetes in postmenopausal women. The Rancho Bernardo study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:59-64.
 72. YAMAUCHI, A; TAKEI, I; KASUGA, A et al. Depression of dehydroepiandrosterone in Japanese diabetic men comparison between non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 1996; 135:101-4.
 73. HAFFNER, SM; KLEIN, R; MOSS, SE; KLEIN, BEK. Sex hormones and the incidence of severe retinopathy in male subjects with type I diabetes. *Ophthalmology* 1993; 100:1782-6.
 74. BEER, N; JAKUBOWICZ, D; MATT, DW et al. Dehydroepiandro-

- terone reduces plasma plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue plasminogen activator antigen in men. *Am J Med Sci*. 1996; 311(5):205-10.
75. ALEXANDERSEN, P; HAARBO, J; CHRISTIANSEN, C. The relationship of natural androgens to coronary heart disease in males: A REVIEW. *ATHEROSCLEROSIS*. 1996; 125(1):1-13.
 76. KIECHL, S; WILLEIT, J; BONORA, E et al. No association between dehydroepiandrosterone sulfate and development of atherosclerosis in a prospective population study (Bruneck study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:1094-100.
 77. CASSON, PR; ANDERSEN, RN; HERROD, HG et al. Oral dehydroepiandrosterone in physiological doses modulates immune function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169:1536-9.
 78. PEPPING, J. DHEA: Dehydroepiandrosterone *Am J Health-Syst Pharm* 2000;57(22):2048-2056
 79. KIMONIDES, VG. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEAS) protect hippocampal neurons against excitatory amino acid-induced neurotoxicity *PNAS* 1998; Vol. 95, Issue 4, 1852-1857.
 80. GORDON, GB; BUSH, DE; WEISMAN, HF. Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone. A study in the hypercholesterolemic New Zealand white rabbit with aortic intimal injury. *J Clin Invest*. 1988 Aug;82(2):712-20.
 81. KAWANO, H; YASUE, H; KITAGAWA, A; et al. Dehydroepiandrosterone Supplementation Improves Endothelial Function and Insulin Sensitivity in Men *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003; 88: 3190 - 3195.
 82. MAZAT, L; LAFONT, S; BERR, C et al. Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects: relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10-year mortality. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98:8145-8150.
 83. FELDMAN, HA; JOHANNES, CB; ARAUJO, AB et al. Low dehydroepiandrosterone and ischemic heart disease in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Am J Epidemiol*. 2001; 153:79-89.
 84. HAMMER, F; SUBTIL, S; LUX, P; et al. No Evidence for Hepatic Conversion of Dehydroepiandrosterone (DHEA) Sulfate to DHEA: In Vivo and in Vitro Studies *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;Vol. 90, No. 6 3600-3605.
 85. LONGCOPE, C. Dehydroepiandrosterone metabolism. *J Endocrinol*. 1996; 150(suppl): S125-7.
 86. BIRD CE, MURPHY J, BOROOMAND K et al. Dehydroepiandrosterone: kinetics of metabolism in normal men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976; 47:818-22.
 87. ZUMOFF, BV; BRADLOW, HL. Sex difference in the metabolism of dehydroepiandrosterone sulfate. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980; 51: 334-6.
 88. BAULIEU, EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA): fountain of youth? *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:3147-51.
 89. KROBOTH, PD; SALEK, FS; PITTENGER, AL et al. DHEA and DHEAS: a review. *J Clin Pharmacol*. 1999; 39:327-48.
 90. MORALES, AJ; HAUBRICH, RH; HWANG, JY et al. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol*. 1998; 49:421-32.
 91. DORGAN, JF; STANCZYK, FZ; LONGCOPE, C et al. Relationship of serum dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and 5- androstene-3 beta, 17 betadiol to risk of breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997; 6 (3):177-81.
 92. HORNSBY, PJ. DHEA: a biologist's perspective. *J Am Geriatr Soc* 1997; (45):1395-401.
 93. LABRIE, F; LUU-THE, V; LABRIE, C et al. DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22: 185-212.
 94. HENDLER, SS; RORVIK, D et al. PDR for Nutritional Supplements. Montvale, NJ: **Thomson Medical Economics**, 2001: 127-131.
 95. USA FDA. Dietary Supplement Health and Education Act 1994, Public Law 103-41[online]. Available from URL: <http://www.fda.gov/opacom/laws/dshea.html> Acessado junho 2005.

Revisão encomendada em 02-2005
 Revisada em 24-06-2005 e 27-07-2005
 Aceita em 08-08-2005

CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA

VIVIAN BOTELHO COGINOTTI¹
JOACHIM GRAF²

Descritores: Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica, Esteatohepatite Não Alcoólica, Esteatose Hepática, Fígado Gorduroso
Key words: Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Nonalcoholic Steatohepatitis, Steatosis, Fatty Liver

Resumo

Atualmente, a esteatose hepática e a esteato-hepatite não-alcoólica estão incluídas em uma entidade denominada de doença hepática gordurosa não-alcoólica. Seu diagnóstico definitivo requer realização de biópsia hepática para análise histológica, apesar de existirem características clínicas, laboratoriais e de estudos de imagem que podem sugerir a sua presença. Este artigo faz uma revisão sobre o assunto. **Endocrinol. diabetes clín exp 2005;4: 434 - 438.**

Abstract

At the present time, hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis are part of the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. It requires liver biopsy with histological analysis for its definitive diagnosis, in spite of having clinical, laboratorial and imaging features that may suggest its presence. This article is a review about the subject. **Endocrinol. diabetes clín exp 2005;4: 434 - 438.**

INTRODUÇÃO

O espectro da doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) vai desde a esteatose hepática de predomínio macrovesicular até a esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA), que apresenta um componente necro-inflamatório. A DHGNA possui características histológicas semelhantes às da doença hepática associada ao etilismo. Embora não haja consenso, consideram-se lesões de origem alcoólica quando relacionadas ao consumo de álcool maior de 20-40g/dia para os homens e 20g/dia para as mulheres^{1,2,3}.

DEFINIÇÃO

A DHGNA é definida através do exame histológico do fígado em que se evidencia a presença do acúmulo de gordura hepática maior que 5 -10 %, entretanto, há necessidade de um consenso para classificar, graduar e está-la histologicamente¹.

O diagnóstico de EHNA deve ser considerado quando os seguintes critérios forem preenchidos: 1) biópsia hepática demonstrando esteatose macrovesicular com inflamação (lobular ou portal); com ou sem corpúsculos de Mallory, fibrose ou cirrose; 2) evidência convincente de consumo desprezível de álcool (menor 40g/semana); 3) ausência de marcadores sorológicos para hepatite B ou C^{4,5}.

Em torno de 20% das cirroses ditas criptogênicas são consideradas consequência da EHNA. A incidência de EHNA se relaciona diretamente ao aumento de peso e como há um aumento na prevalência da obesidade atualmente, já é considerada um problema de saúde pública, elevando índices de morbidade e mortalidade nesta população^{1,3,6,7}.

EPIDEMIOLOGIA

Existem controvérsias sobre a prevalência da DHGNA, alguns estudos retrospectivos sugerem que ela seja incomum, enquanto outros acreditam que sua presença é

mais freqüente, devido a sua associação com doenças de alta prevalência como a obesidade e a resistência insulínica^{2,7,8,9}.

Dados sugerem que a prevalência de DHGNA é 2 a 33% da população geral enquanto a de EHNA é 1,2 a 9%. Entre os obesos, a DHGNA está presente em 57,5 a 95% dos pacientes; e a EHNA em 22,5 a 52,8%¹⁰. Nos portadores de obesidade mórbida incide em mais de 90% dos pacientes^{8,11,12}.

Embora as mulheres tenham mais gordura subcutânea que os homens, a quantidade de gordura hepática é semelhante em ambos os sexos, evidenciando uma não predisposição do sexo feminino em apresentar esteatose¹³. Observa-se uma grande associação com o *diabetes mellitus*, encontrando-se em até 100% dos pacientes algum grau de esteatose leve, enquanto que 50% destes têm esteato-hepatite e 19% cirrose em algum período da doença^{11,12}. A maior parte dos doentes tem uma evolução indolente da doença, porém a mortalidade acontece em até 11% dos pacientes com doença avançada².

ETIOLOGIA

Várias condições têm sido relacionadas como causa para a doença hepática gordurosa não-alcoólica, como se observa no quadro 1. Os fatores de risco são inúmeros, porém o que mais se associa com a DHGNA é a síndrome metabólica, diagnosticada pela presença de 3 ou mais das seguintes características usadas como diagnóstico segundo o NCEP PANELIII: 1)obesidade abdominal (circunferência abdominal >102cm no homem e >88cm na mulher); 2)hipertrigliceridemia (triglicerídeos ≥ 150 mg/dL); 3)níveis baixos de HDL colesterol (<40mg/dL no homem e <50mg/dL na mulher); 4)pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg; 5)hiperglicemia (glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL), a obesidade é o fator mais estreitamente relacionado à doença hepática^{11,12,14,15,16,42}. A DHGNA já é reconhecida como a manifestação hepática da síndrome metabólica.

Sabe-se que a incidência de hepatopatias por drogas em geral é de 3-9%, porém desconhece-se a real incidência e prevalência da DHGNA relacionada ao uso de drogas ou contato com toxinas¹⁷.

HISTOPATOLOGIA

As apresentações histopatológicas da DHGNA incluem a esteatose simples e a esteato-hepatite, consideram no diagnóstico a quantidade e o tipo de gordura encontrada no interior dos hepatócitos (macro ou microvesicular), o tipo de inflamação lobular (aguda ou crônica) e a localização do processo fibrótico (zona 3 ou portal)^{1,18,19,20}.

O prognóstico da doença é baseado no estadiamento da DHGNA dividida em classes. A **classe 1** é a esteatose simples, macrovesicular atingindo de 33-66% dos lóbulos hepáticos pode apresentar inflamação lobular aguda leve ou crônica, mas com pouca ou nenhuma inflamação portal. A **classe 2** apresenta esteatose em qualquer grau macro ou microvesicular, com inflamação lobu-

¹Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

²Disciplina de Clínica Médica da Faculdade Evangélica do Paraná

E-mail: vbcogi@pop.com.br, joachim@terra.com.br

lar aguda e/ou fibrose pericelular evidentes e inflamação portal de leve a moderada ou ausente. A **classe 3** tem esteato-hepatite evidente com esteatose em mais de 66% dos lóbulos da zona 3 ou paracinar, hepatócitos balonizados evidentes com predomínio na zona 3 e inflamação portal leve ou moderada. Na **classe 4**, a fibrose já está estabelecida, variando desde uma forma localizada até a cirrose^{1,24}. O estadiamento da DHGNA pode ser observado no quadro 1.

QUADRO 1 – ESTADIAMENTO DA EHNA

COMPONENTES NECESSÁRIOS PARA O DIAGNÓSTICO

1. Esteatose macrovesicular > microvesicular, acentuada na zona 3.
2. Inflamação lobular moderada ou mista: polimorfonucleares dispersos como células mononucleares.
3. Tumefação hepatocelular tipo balão: mais evidente perto das células esteatóticas, tipicamente na zona 3.

USUALMENTE PRESENTE, MAS NÃO É NECESSÁRIO PARA O DIAGNÓSTICO

1. Fibrose perisinusoidal na zona 3.
2. Núcleo glicogenado hepatocelular na zona 1.
3. Lipogranulomas nos lóbulos de tamanhos variados; mas, usualmente, pequenos.
4. Corpos acidófilos ocasionais ou células de Kupffer coradas pela coloração de Schiff.
5. Cistos gordurosos.

PODE ESTAR PRESENTE, MAS NÃO É NECESSÁRIO PARA O DIAGNÓSTICO

1. Corpúsculo de Mallory nos hepatócitos em balão: usualmente na zona 3 na EHNA, se diabetes mellitus ou durante o uso de amiodarona pode ser na zona 1; se não for tão típico requer imunohistoquímica para ubiquina, p62 ou citoqueratinas 7, 18 e 19 para confirmar.
2. Ferro granular periportal (zona 1) hepatocelular moderado ou grânulos de ferro dispersos nas células epiteliais sinusoidais (detectados pela coloração de Prússia)
3. Megamitocôndria nos hepatócitos.

INCOMUM NA EHNA: RECOMENDADO CONSIDERAR OUTRAS CAUSAS DE ALTERAÇÕES NOS TESTES HEPÁTICOS

1. Esteatose macrovesicular: < 30% do parênquima envolvido ou distribuição não-zonal.
2. Pura ou predominantemente esteatose microvesicular.
3. Necrose hialina esclerosante, lesões veno-oclusivas, fibrose peri-venular, fleboesclerose.
4. Inflamação portal > lobular, agregados linfóides, numerosas células plasmáticas.
5. Eosinofilia significativa na inflamação portal ou lobular, granuloma epitelióide.
6. Fibrose portal/periportal marcadamente maior ou na ausência de fibrose perisinusoidal na zona 3.
7. Desarranjo lobular, evidente inflamação, necrose confluyente ou em ponte, endoflebite.
8. Colestase aguda, obstrução biliar.
9. Colestase crônica com ou sem lesões dos ductos biliares, perda dos ductos, proliferação ductular, grânulos acobreados nos hepatócitos peri-portais.
10. Glóbulos esparsos corados por Schiff nos hepatócitos peri-portais. Ferro granular abundante nos hepatócitos nas zonas 1 e 3.

PATOGÊNESE

São descritas 2 formas de EHNA: Primária, quando acompanhada de obesidade, resistência à insulina (IR) ou diabetes tipo 2 e dislipidemia. Secundária, quando desencadeada após rápida perda de peso (por cirurgias de redução do estômago, a drogas como a amiodarona e à Doença de Wilson)^{24,43}.

QUADRO 2 – POTENCIAIS CAUSAS DE DHGNA

TOXINAS E DROGAS

Antimônio, sais de bário, boratos, cromatos, fósforo, tálio, urânio, 1-asparaginase, azacitidina, azauridine, metotrexate, azaserina, bleomicina, puromicina, tetraciclina, amiodarona, coumadina, dicloroetileno, etionina, etilbromida, estrógenos, flectol H, glicocorticóides, hidrazina, hipoglicina, orotato, tamoxifeno, terapia antiretroviral (zidovudina, lamivudina e estavudina), diltiazem¹⁸.

ERROS INATOS DO METABOLISMO

Hipo ou abetalipoproteinemia, hepatoesteatose familiar, lipodistrofia, galactosemia, doença de depósito de glicogênio, intolerância hereditária à frutose, homocistinúria, deficiência sistêmica de carnitina, tirosinemia, síndrome de Refsum, síndrome de Schwachman, síndrome de Weber-Christian, doença de Wilson, doença de Andersen.

DESORDENS METABÓLICAS ADQUIRIDAS

Síndrome X (diabetes mellitus, obesidade, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial), doença inflamatória intestinal, bypass jejuno-ileal, Kwashiorkor e marasmo, caquexia e anorexia com rápida perda de peso, anemia grave, nutrição parenteral total.

A INSULINO RESISTÊNCIA E CONSEQUENTE PRODUÇÃO DE CITOQUINAS

O mecanismo básico associado a DHGNA compreende 2 etapas: a primeira e principal é a resistência à insulina; onde um fígado sadio é submetido a uma maior oferta de ácidos graxos, gerado pela resistência à insulina no nível de adipócitos.

A segunda etapa é caracterizada pela geração de citocinas tanto no fígado como no tecido adiposo, que resulta no aumento do estresse oxidativo na célula hepática. A principal citocina que responde pela resistência à insulina no adipócito e pelo acúmulo de gordura no fígado é o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)^{11,14,21,22}. O TNF- α é promotor de resistência à insulina pela ativação do inibidor de kappa quinase beta (IKK beta), que é um estimulador do fator de transcrição nuclear (NF) kappa beta responsável pela síntese de citocinas pró inflamatórias^{22,33,45}. O IKK beta age, também, em receptor de insulina, alterando a fosforilação do substrato do receptor de insulina 1 (IRS1), de treonina em serina, modificando portanto, o recado intracelular da insulina pela geração de várias isoformas de proteína quinase C²².(FIG1)

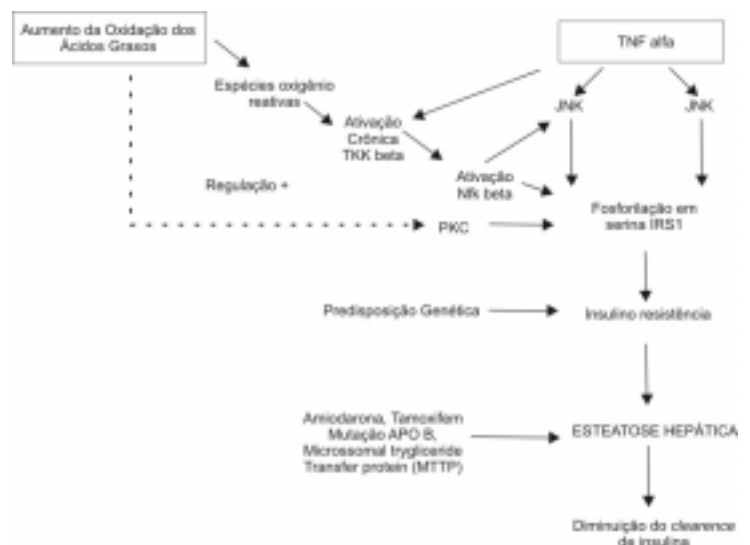


Figura 1: Insulina resistência respondendo à inúmeros fatores, genéticos, drogas e ambientais está implicada no desenvolvimento da esteatose hepática. Existem 2 fatores envolvidos em um ciclo vicioso: 1- Ativação crônica do NF kappa beta que leva ao aumento da produção de citocinas inflamatórias e a IR. 2- Diminuição da clearance da insulina pelo fígado esteatótico, mutação MTTP, APOB, JNK-c junke alteração, da fosforilação do IRS1 o que leva a IR, perpetuando o ciclo ESTEATOSE-IR.

Adaptado Medina J²²

Portanto o TNF- α está elevado em obesos, com síndrome plurimetabólica, associada à DHGNA. O ciclo torna-se cada vez mais ativo. A resistência à insulina associa-se a erros dietéticos que contribuem para o aumento dos triglicéridios pós prandial aumentando a IR com maior oferta de gordura ao fígado. Este fato torna-se mais crítico a medida que o depósito visceral de gordura aumenta^{21,43,44}.

O ENVOLVIMENTO DA LEPTINA NA ESTEATOSE HEPÁTICA

A leptina é um hormônio de 16kDa produzido primariamente no tecido adiposo, recentemente, descobriu-se que pode ser secretada pelos hepatócitos. Caracteriza-se por ser um hormônio regulador da lipogênese impedindo o excesso de acúmulo de gordura no tecido gorduroso e hepático, após uma refeição copiosa^{44,45}. Interroga-se a relação paradoxal entre DHGNA e leptina, pois, a princípio a leptina protegeria o fígado do acúmulo de gordura. Os trabalhos publicados mostram não haver relação entre os níveis de leptina e a seriedade do envolvimento hepático⁴⁶. Os autores que relatam a estreita relação entre dano hepático e leptina advogam a idéia da IR ser associada a resistência à leptina⁴⁷. Este evento seria contribuinte para a IR, pois, alteraria a fosforilação do IRS1. A leptina age através da modificação do fator de crescimento beta-1 e dos ácidos graxos (AG), diretamente hepatotóxicos ou causadores de estresse oxidativo. Os defeitos na sinalização da leptina, levam ao acúmulo de gordura, à diminuição de oxidação hepática de lipídeos e à discutida ação na fibrose hepática^{1,8,10,21,22,23}. Maiores estudos são necessários para comprovar o envolvimento da leptina na DHGNA⁴⁸.

OS ÁCIDOS GRAXOS (AG)

A resistência à insulina determina, além de hiperinsulinemia, a lipólise periférica aumentando a circulação de AG e conseqüente acúmulo no hepatócitos. O excesso de oferta de ácidos graxos ao fígado acarreta sobrecarga na beta-oxidação dos AG^{10,22}. AG são substratos indutores dos citocromos P-450 2E1 e 4A que são lipooxigenases microsossomiais que podem levar à produção de radicais livres de oxigênio, capazes de provocar peroxidação lipídica das membranas dos hepatócitos. Estes citocromos via de regra estão elevados na EHNA, indicando um aumento do estresse oxidativo que leva à progressão da DHGNA por promover apoptose pelo aumento de ceramidas, produto de reações oxidativas intra celular^{30,31,33}.

O PPAR ALFA

Entre os mecanismos relacionados está a deficiência genética dos receptores á ativadores da proliferação peroxissomal (PPAR- α), responsáveis pela transcrição de enzimas mitocondriais e peroxissomais, capazes de fazer a remoção de gorduras, mecanismo alterado diante do excesso de oferta de AGs circulantes. Devido à diminuição da ação do PPAR alfa, existe aumento da glicólise com aumento da síntese hepática de triglicéridios. Estes acumulam-se nos hepatócitos devido a diminuição da secreção das VLDL, por síntese alterada da APOB100 proteína, mediadora o ciclo maléfico da deposição de gordura hepática^{2,7,8,22,24,25}.

A PROGRESSÃO DA INJÚRIA HEPÁTICA

Embora, na grande maioria dos casos não exista progressão da doença, tal fato pode acontecer, pois, o acúmulo de ácidos graxos no fígado torna o hepatócito propenso a sofrer apoptose. O mecanismo real deste dano não é bem conhecido apesar de comprovado como evento secundário à produção de citoquina e elevado estresse oxidativo. O acúmulo de AG não oxidado na mitocôndria dificulta o hepatócito em livrar-se do triglicéridios através da secreção das VLDLs, aumenta a produção de radicais livres

induzindo o *FAS ligand*, fator para a apoptose, não expresso em células normais. Portanto a ação dos AG, na indução do mecanismo apoptótico é um verdadeiro "ato fratricida".

A sobrecarga de ferro, também pode ser um contribuinte na severidade da DHGNA. Alguns autores, relatam polimorfismo do gen HFE (hemocromatose) associado à doença. Bactérias intestinais associadas a esteatose foram recentemente relatados principalmente em fígados de obesos submetidos à cirurgia bariátrica. A explicação para ação deletéria das bactérias seria devido ao aumento da produção do etanol intra-hepático, assim como liberação de lipopolissacarídeos; ambos indutores da ativação do NF-*kappa* beta responsável pela produção de citoquinas. Apesar do envolvimento de todos estes agentes, é indiscutível, que a IR seja o fator primário desencadeante da doença hepática, no entanto alterações genéticas devem estar envolvidas na DHGNA^{21,24,26,27,28,36,46,48}. (FIG2)

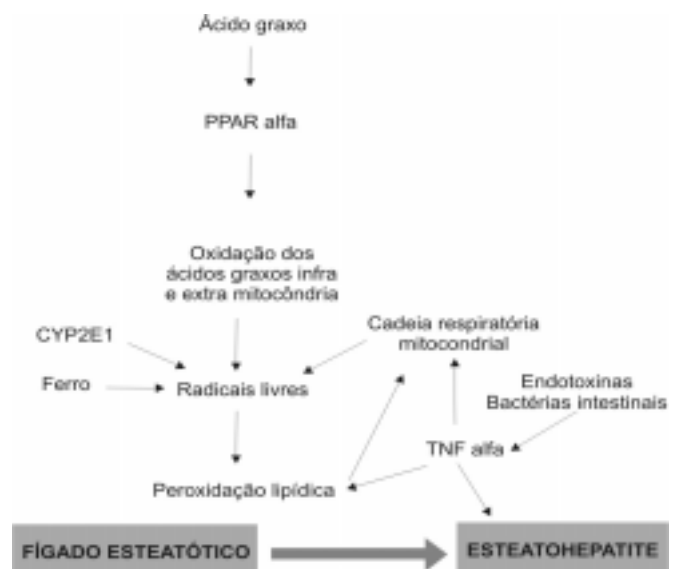


Figura 2. Fatores contribuintes para o desenvolvimento da esteatohepatite

A sobrecarga de ferro, ativação do CYP2E1 e indução de enzimas envolvidas na oxidação de lipídios resultam no aumento da produção de radicais livres que aumentam a peroxidação lipídica com interferência na cadeia respiratória mitocondrial. A alteração mitocondrial leva a produção de citoquinas como o TNF alfa que é o desencadeante da reação responsável pela instalação da esteatohepatite. Ao mesmo tempo as bactérias intestinais estimulam o TNF alfa perpetuando o ciclo agressor.

Adaptado Medina J²²

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com DHGNA é assintomática, habitualmente há suspeita diagnóstica através de alterações bioquímicas ou ultra-sonográficas detectadas durante exames de rotina. Alguns pacientes podem apresentar fadiga, mal-estar, desconforto no hipocôndrio direito e hepatomegalia. As alterações laboratoriais mais freqüentes incluem aumento de transaminases, do colesterol, dos triglicéridios e da glicemia sérica. A ultra-sonografia abdominal revela presença de fígado gorduroso. Ocasionalmente também pode ocorrer esplenomegalia e aumento da fosfatase alcalina (FA) e da gama-glutil transpeptidase (δ -GT), são infreqüente os achados de hipertensão portal, de marcadores virais ou de auto-anticorpos^{2,9,11,26,27,28}.

Em pacientes sintomáticos a fadiga e hepatomegalia são as características mais comuns relacionadas à doença. Aqueles com doença hepática avançada também podem apresentar outros sinais e sintomas como progressão da fadiga, prurido, edema, icterícia, eritema palmar, aranhas vasculares e encefalopatia hepática; nestas circunstâncias, em geral, já apresentam alterações nos níveis de albumina,

tempo de protrombina, plaquetas e bilirrubinas. É possível observar *acantosis nigricans* em pacientes com resistência comprovada à insulina^{7,11}.

O aumento da atividade da ALT (alanina aminotransferase ou TGP) entre 1 e 4 vezes acima do limite superior da normalidade é o primeiro indício no diagnóstico da DHGNA, mesmo ALT normal, não exclui o diagnóstico da doença hepática. A AST (aspartato aminotransferase ou TGO) também pode estar ligeiramente alterada. Na DHGNA a relação AST:ALT é comumente menor que 1; nos pacientes com cirrose ela pode ser maior que 1, porém somente será maior que 2 em pacientes com doença hepática alcoólica. A γ -GT estará alterada naqueles indivíduos que apresentem resistência à insulina concomitantemente^{2,7,11,12}.

No diagnóstico por imagem da DHGNA, a ultra-sonografia (US) abdominal mostra um aumento da ecogenicidade do parênquima hepático com borramento das margens vasculares, quando visualizada na tomografia computadorizada (TC) é descrita como hipodensidade. Não é possível diferenciar a esteatose da esteato-hepatite em exames de imagens. A US e a TC são igualmente sensíveis, mas a TC é mais específica. A ressonância magnética (RM) tem alta sensibilidade e especificidade^{6,11,26,27}. Dentre estes métodos, o mais utilizado para avaliar a esteatose tem sido a US devido ao custo muito inferior em relação às outras alternativas⁹. Através da US foi possível demonstrar a presença de esteatose em até 78% dos pacientes diabéticos²³.

O padrão ouro para o diagnóstico de DHGNA é a biópsia hepática pois é a única que fornece o diagnóstico definitivo da doença^{6,8,9,11,12,27,28,29}. Entretanto, sua indicação na prática é questionada, pois não há evidência de que este procedimento traga benefício ao paciente, considerando-se que ainda não se dispõe de tratamento específico e efetivo para o problema^{6,9,11,28}. Alguns pesquisadores têm utilizado critérios clínicos, laboratoriais e de imagem para estabelecer o melhor momento da realização da biópsia, porém eles ainda não estão padronizados^{8,12}.

PROGNÓSTICO

Não existem muitos trabalhos prospectivos sobre a DHGNA. Aqueles realizados mostram que a esteatose simples tem bom prognóstico com curso longo e benigno, a esteato-hepatite apresenta evolução menos favorável por associar-se à fibrose progressiva e a EHNA associada à cirrose tem maior risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular^{2,11,28,30,31}. Estima-se que 28% dos pacientes com DHGNA apresentam doença hepática progressiva, 59% apresentam forma estável da doença e 13% chegam à melhora ou remissão completa da doença durante um período de observação de 3,5 a 11 anos^{32,33,34}. A presença de comorbidades como diabetes e obesidade, se associam as formas mais graves da doença com maior mortalidade. A esteatose hepática está relacionada a uma acentuada progressão de doença aterosclerótica nas carótidas, o que é reduzido significativamente com a perda de peso³⁵.

TRATAMENTO

Ainda em estudo sobre o melhor tratamento para a DHGNA. Entretanto algumas mudanças comportamentais como redução na ingestão de álcool e evitar o uso de drogas hepatotóxicas, são medidas prudentes^{1,2,36}. Dieta balanceada com redução calórica e atividade física são fundamentais, uma vez que o condicionamento físico por si só já melhora a sensibilidade à insulina e associação com a perda de peso parece reverter à progressão histológica da DHGNA. A perda de peso deve ser gradual pois o declínio muito abrupto está associado com piora da doença hepática^{1,6,8,11,12,26,27,36}.

Estudos sobre tratamentos com uso de citoprotetores de ação celular, como o ácido ursodeoxicólico, parecem

ser seguros até o momento^{1,2,8,11,12,23,37}. Drogas que diminuem o estresse oxidativo como a vitaminas E e C ainda estão em pesquisa^{1,2,8,11,12}. Agentes redutores da hiperinsulinemia, e da resistência periférica à insulina, da neoglicogênese hepática como as tiazolidinedionas e a metformina, mostram resultados promissores, com a diminuição da obesidade central e alteração da termogênese^{1,2,7,11,12,23,38,39,40,41}. Cuidados com a função hepática devem ser tomados quando se fizer uso deste medicamentos^{38,41}. Alguns autores advogam o uso de antibióticos (metronidazol), principalmente em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica²¹. O transplante hepático na DHGNA é realizado em até 1% em alguns centros, mas dificilmente é realizado nos pacientes com doença avançada por já apresentaram outras graves comorbidades. Observam-se a recorrência EHNA em indivíduos pós-transplantados^{1,26}.

CONCLUSÃO

A esteatose hepática e a esteato-hepatite gordurosa não-alcoólica fazem parte de uma entidade denominada atualmente de doença hepática gordurosa não-alcoólica. Esta tem o diagnóstico definido pela biópsia hepática. A doença já é considerada problema de saúde pública devido ao crescimento da população obesa em todo o mundo, atingindo até 33% da população em algumas regiões. Está fortemente relacionada à síndrome metabólica, principalmente ao *diabetes mellitus*. Estudos preliminares têm identificado drogas capazes de melhorar a resistência à insulina e o estresse oxidativo, envolvidos na patogenia da doença. Estas drogas estão sendo submetidas a ensaios clínicos randomizados e prospectivos para definir sua real significância clínica.

Referências

1. NEUSCHWANDER-TETRI BA, CALDWELL SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. **Hepatology** 2003; 37 (5): 1202-19.
2. DIEHLAM, POORDAD F. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In FELDMAN M et al **Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease**. Elsevier 2002; 1393-1401.
3. TENDLER DA. Pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. **Up-to-date** 2004; 12 (3).
4. ABRAMS GA, et al. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects. A spectrum of nonalcoholic liver disease. **Hepatology** 2004, 40 (2): 475-83.
5. SCHETH SG, GORDON FJ, CHOPRA S. Nonalcoholic steatohepatitis. **Ann Intern Med** 1997, 15; 126 (2): 137-145.
6. AGA: AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology** 2002; 123 (5): 1702-04.
7. JONAS MM. Nonalcoholic fatty liver disease. **Adolesc Med Clin** 2004; 15 (1): 159-73.
8. ANGULO P. Nonalcoholic fatty liver disease. **N Engl J Med** 2002; 346 (16): 1221-31.
9. McCULLOUGH AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. **Clin Liver Dis** 2004; 8 (3): 521-33.
10. COLLANTES R, ONG JP, YOUNOSI ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. **Cleveland Clin J Med** 2004; 71 (8): 657-64.
11. MOFRAD SP, SANYAL AJ. Nonalcoholic fatty liver disease. **Medical General Medicine** 2003; 5 (2).
12. SHETH SG, CHOPRAS. Nonalcoholic steatohepatitis. **Up-to-date** 2004; 12 (3).
13. WESTERBACKA J, CORNÉRA, TIIKKAINEN M, et al. Women and men have similar amounts of liver and intra-abdominal fat, despite more subcutaneous fat in women: implications for sex differences in markers of cardiovascular risk. **Diabetologia** 2004; 47: 1360-69.
14. GARG A. Hepatic steatosis, insulin resistance, and adipose tissue disorders. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87 (7): 3019-22.

15. KLEIN S, ROMIJN JA. Obesity. In LARSEN P. R. et al **Larsen: Williams Textbook of Endocrinology**. Elsevier 2003; 1627-28.
16. HAYNES P, LIANGPUNSAKUL A, CHALASANI N. Nonalcoholic fatty liver disease in individuals with severe obesity. **Clin Liver Dis** 2004; 8 (3): 535-47.
17. FRIIS H, ANDREASEN PB. Drug-induced hepatic injury: An analysis of 1.100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987. **J Intern Med** 1992; 232: 133-38.
18. CRAWFORD JM. Fígado e vias biliares. In COTRAN R. S. et al **Robbins: Patologia Estrutural e Funcional**. Guanabara Kooogan 1994; 743-805.
19. CONTOS MJ, CHOUDHURY J, MILLSAS, SANYALAJ. The histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. **Clin Liver Dis** 2004; 8 (3): 481-500.
20. BRUNT EM. Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. **Clin Liver Dis** 2002; 6: 399-420.
21. GAMA, MPR. Diabete tipo 2: uma questão de saúde pública do século XXI. **Programa de Atualização em Clínica Médica (PROCLIM)**. Artmed/Panamericana 2004; 2 (1): 43-87.
22. MEDINA J, SALAZAR LIF, BUEY LG, et al. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. **Diabetes Care** 2004; 27 (8): 2057-66.
23. ALBRIGHT ES, BELL DSH. The liver, liver disease and diabetes mellitus. **Endocrinologist** 2003; 13 (1): 58-66.
24. ANGULO, P. Nonalcoholic fatty liver disease. **N Engl J Med** 2002; 346: 1221
25. CHOUDHURY J, SANYALAJ. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. **Clin Liver Dis** 2004; 8 (3): 575-94.
26. NEUSCHWANDER-TETRI BA. Nonalcoholic steatohepatitis. **Clin Liver Dis** 1998; 2 (1): 149-73.
27. RAMRAKHIANI S, BACON BR. Hepatology in the new millennium: advances in viral hepatitis, hepatic disorders, and liver transplantation. **Med Clin North Am** 2000; 84 (5): 1085-105.
28. HARRISON SA, NEUSCHWANDER-TETRI BA. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. **Clin Liver Dis** 2004; 8 (4): 861-79.
29. ANGULO P, PAPTAEODORIDIS G, ROCKEY DC. 55th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: Nonalcoholic fatty liver disease: diagnosis, natural history, and therapy. **Medscape** 2004.
30. BUGIANESI E, LEONE N, VANNI E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology** 2002; 123: 134-40.
31. SHIMADAM, HASHIMOTO E, TANIAI M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. **J Hepatol** 2002; 37: 154-60.
32. LEE RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. **Hum Pathol** 1989; 20: 594-8.
33. TELI MR, JAMES OFW, BURT AD, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. **Hepatology** 1995; 22: 1714-9.
34. RATZIU V, GIRAL P, CHARLOTTE F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. **Gastroenterology** 2000; 118: 1117-23.
35. THARGER G, BERTOLINI L, PADOVANI R, et al. Relation of non-alcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men. **Diabetes Care** 2004; 27 (10): 2498-2500.
36. TILG H, DIEHLAM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. **N Engl J Med** 2000; 343 (20): 1467-76.
37. CERIANI R, BUNATI S, MORINI L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid plus diet in patients with non-alcoholic steatohepatitis. **Hepatology** 1998; 28: 386A.
38. CALDWELL SH, HESPENHEIDE EE, REDICK JA, et al. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. **Am J Gastroenterol** 2001; 96: 519-25.
39. EINHORN D, ARODA VR, HENRY RR. Glitazones and the management of insulin resistance: what they do and how might they be used. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2004; 33 (3): 595-616.
40. SCHERNTHANER G, MATTHEWS DR, CHARBONNEL B, et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: double-blind, randomized trial. **J Clin Endocrinol Metab** 2004; 89 (12): 6068-76.
41. MARCHESINI G, BRIZI M, BIANCHI G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. **Lancet** 2001; 358: 893-4.
42. EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA** 2001;285:2486-97.
43. DAY CP: Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? **Gut** 2002; 50:585-588
44. NEUSCHWANDER-TETRI BA, CALDWELL S: Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. **Hepatology** 2003; 37:1202-1219
45. YUAN M, KONSTANTOPOULOS N, LEE J, HAN-SEM L, LI Z, KARIN M, SHOELSON S: Reversal of obesity and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. **Science** 2001; 293:1673-1677
46. CHITTURI S, ABEYGUNASEKERA S, FARRELL G, HOLMES-WALKER J, HUI J, FUNG C, KARIMR, LIN R, SAMARASINGHE D, LIDDLE C, WELTMAN M, GEORGE J: NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. **Hepatology** 2002; 35:373-379
47. UYGUNA, KADAYIFCIA, YESILOVA Z, ERDILA, YAMAN H, SAKA M, DEVECI M, BAGCI S, GULSEN M, KARAEREN N, DAGALP K: Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. **Am J Gastroenterol** 2000; 95:3584-3589.
48. CHITTURI S, FARRELL G, FROST L, KRIKETOSA, LIN R, FUNG C, LIDDLE C, SAMARASINGHE D, GEORGE J: Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? **Hepatology** 2002; 36:403-409.

RELATO DE CASO

CARCINOMA PAPILÍFERO MULTICÊNTRICO HIPERFUNCIONANTE DA GLÂNDULA TIREÓIDE

ÂNGELA REGINA NAZÁRIO SABBAG²
DANIELLE BRUGINSKI²
RICARDO RIBEIRO GAMA¹
TERESA CRISTINA S. CAVALCANTI³
PATRÍCIA STREMEL³

Descritores: Carcinoma Papilífero, Glândula Tireóide, Nódulo Tóxico
Key-words: Papillary Carcinoma, Thyroid Gland, Toxic Nodule

Resumo

Neste artigo, é relatado o caso de um paciente do sexo masculino portador de carcinoma papilífero em nódulo quente. Avaliação anátomo-patológica do produto de tireoidectomia total revelou carcinoma papilífero multicêntrico hiperfuncionante, variante folicular, com metástases ganglionares – pT2pN1M0. Resultados das provas de função tireoidiana e do nódulo quente à cintilografia, reafirmaram que o mesmo era o tumor maligno. **Endocrinol. diabetes clín. exp 2005;4: 439 - 442.**

Abstract

The case of a 40-year old patient with papillary thyroid carcinoma in a hot thyroid nodule is presented. Further evaluation led to the diagnosis of a differentiated thyroid carcinoma (papillary thyroid carcinoma, follicular variant) with lymphnode regional metastases (pT2 pN1a M0). Results of thyroid function tests suggested clinical hyperthyroidism and the scintigraphically hot nodule corresponded to the tumor. **Endocrinol. diabetes clín. exp 2005;4: 439 - 442.**

INTRODUÇÃO

Hipertireoidismo em decorrência de carcinoma de tireóide funcionante é um fenômeno clínico extremamente raro¹. É comum, na prática clínica da tireoidologia, não se realizar citopunção de nódulos tidos como quentes à cintilografia, já que dificilmente um nódulo autônomo é maligno. Porém, existem casos de nódulos autônomos descritos na literatura médica, que sediam células malignas em seu interior. Assim, um adenoma tóxico pode na verdade ser um carcinoma produtor de hormônio tireoidiano, levando a um hipertireoidismo clínico ou subclínico.

Os autores descrevem um caso de carcinoma papilífero multifocal sem metástases à distância, manifestando-se como um adenoma funcionante.

RELATO DE CASO

Paciente V.C.B., 40 anos, sexo masculino, natural de Maringá (PR) e procedente de Curitiba, gerente de vendas, veio para consulta com endocrinologista por alteração em exames de tireóide associados a mal estar geral, palpitação ocasional e sudorese há três meses.

Ao exame físico, encontrava-se em bom estado geral, eupnéico, normotenso, frequência cardíaca igual ao pulso de 100 batimentos por minuto e índice de massa corpórea de 34 Kg/m². À palpação cervical, notava-se aumento de volume da glândula tireóide, principalmente à direita (Fig.01). O restante do exame físico era normal. Exames laboratoriais: TSH=0,03UI/ml; T4 total=13,8µg/dl; T3=154µg/dl; anticorpo anti tireoglobulina=8,4UI/ml; colesterol=180mg/dl;

triglicerídeos=99mg/dl; glicemia jejum=84mg/dl; creatinina=0,85mg/dl; ácido úrico=5,25mg/dl e hemograma normal. Ultrassonografia de tireóide com aumento de volume da glândula, textura heterogênea e imagens nodulares, lobuladas, de aspecto regular; a maior situada no lobo direito com 4,9x2,4x4,8cm e a menor no lobo esquerdo com 3,3x1,8x1,7cm. Diante destes resultados, foram solicitados novos exames de função tireoidiana, cintilografia e citopunção dos nódulos de tireóide dirigida por ultrassonografia. Os resultados foram os seguintes: TSH=0,008UI/ml; T4livre=2,1µg/ml; T3=153,5µg/ml; anticorpo anti- microssomal=9,02UI/ml; anticorpo anti-TRAB=1%; VHS=4mm. Cintilografia com 9mCi mostrou captação de 2h: 9,0% e 24h: 30,9%; distribuição heterogênea do traçador com predomínio do lobo esquerdo e nódulo hiper-captante fazendo corpo com lobo esquerdo (Fig. 02). A citopunção revelou carcinoma papilífero de tireóide no material aspirado dos nódulos dos lobos direito e esquerdo (Fig.03). Rx de tórax era normal.

O paciente foi encaminhado à tireoidectomia total com esvaziamento de cadeias recorrentiais (Fig.04 e Fig.05). Posteriormente realizou pesquisa de corpo inteiro com lodo 131 e dose terapêutica com 200mCi de lodo 131 por haver restos de tecido tireoidiano em região cervical anterior.

O resultado de anatomia patológica mostrou tratar-se de carcinoma papilífero clássico variante folicular (G1), não encapsulado e associado a corpos psamomatosos, multifocal, comprometendo lobo direito e esquerdo, o maior foco em pólo superior de lobo direito com 2,7 cm no maior eixo. Presença de invasão angiolinfática e restante da glândula tireóide sem particularidades (Fig.06 e Fig.07). Havia metástases em 4 de 8 dos linfonodos recorrentiais dissecados à direita. Estadiamento pT2 pN1a M0.

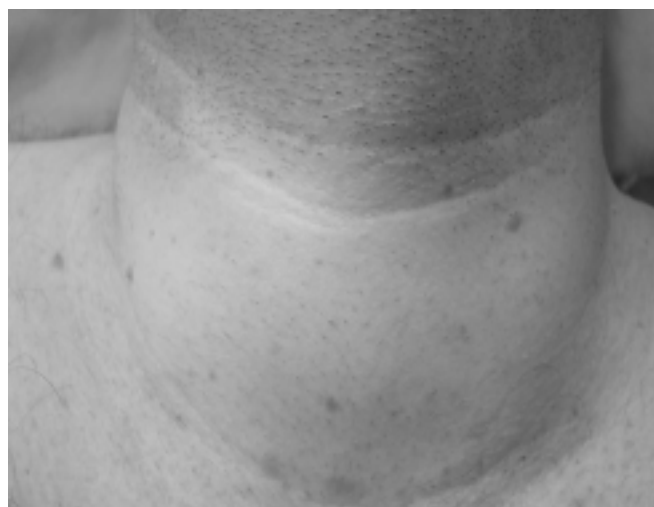


Figura 01: Foto da região cervical anterior do paciente portador de aumento de volume da glândula tireóide

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

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

³Patologistas do Laboratório Citolab. Curitiba-PR

E-mail: ricardorgama@yahoo.com.br

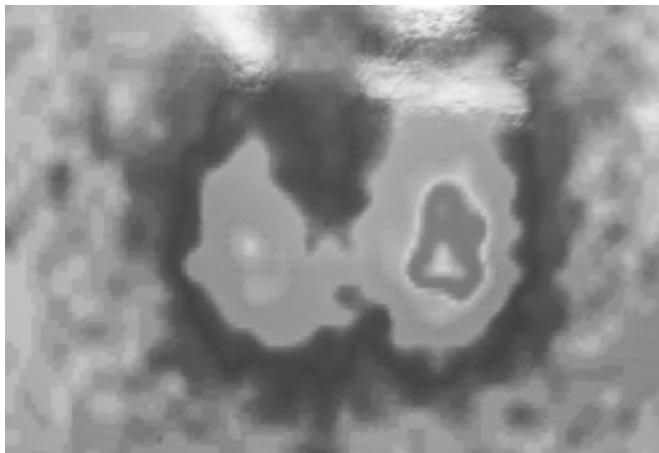


Figura 02: Foto da cintilografia de tireóide mostrando hipercaptação em nódulo de lobo tireoidiano esquerdo

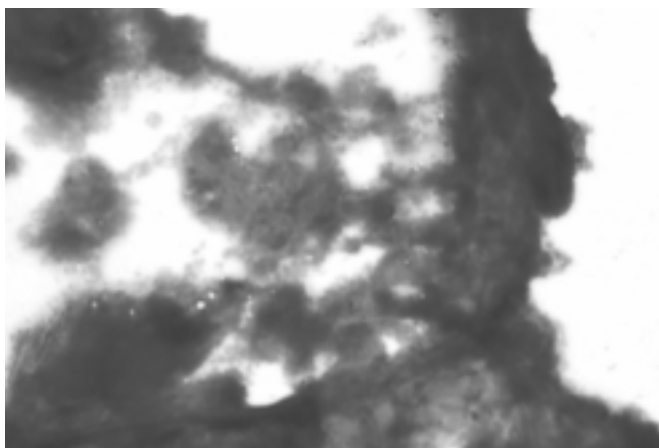


Figura 03: Esfregaço com arranjo tridimensional, papilar. Giemsa, 40X

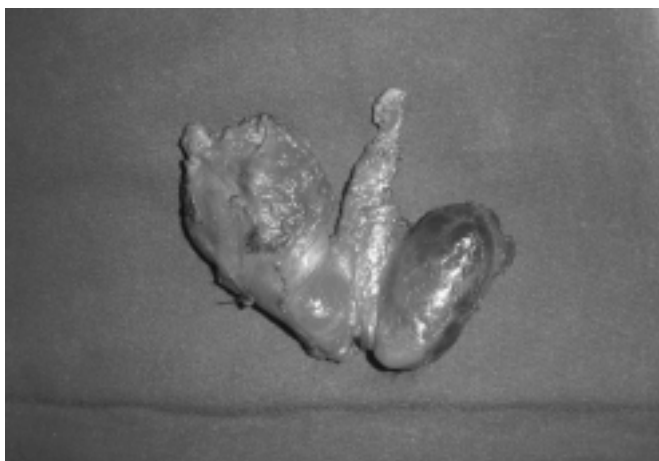


Figura 04: Produto de tireoidectomia total

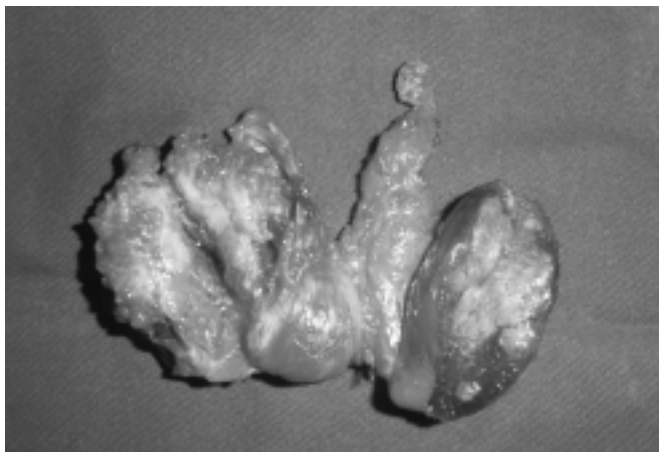


Figura 05: Nódulos abertos em ambos os lobos mostrando a multicentricidade tumoral

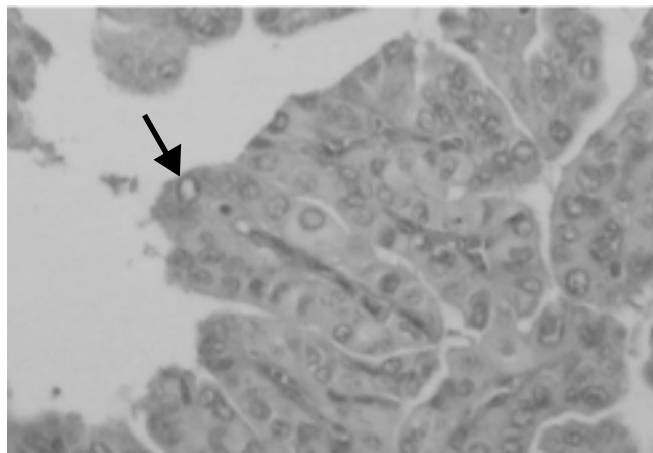


Figura 06: Microfotografia de carcinoma papilífero clássico. Seta mostra pseudo-inclusão nuclear. HE, 100X

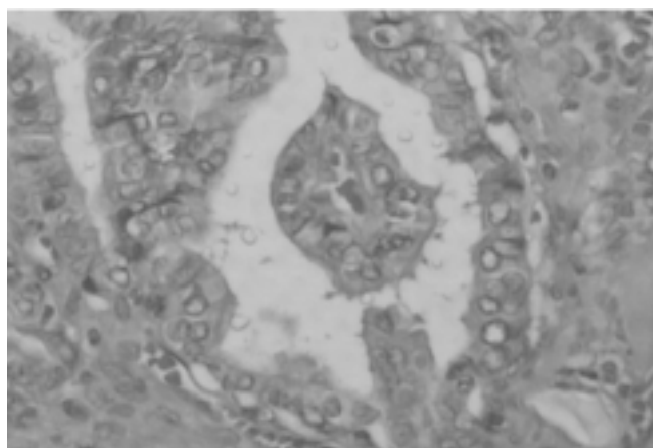


Figura 07: Microfotografia de carcinoma papilífero clássico mostrando projeção papilar. HE, 100X

DISCUSSÃO

É sabido que a maior parte dos nódulos tireoidianos são atóxicos e frios à cintilografia. Dados de literatura mostram que de 10-20% dos nódulos tireoidianos são funcionantes. A incidência de carcinoma de tireóide em nódulo quente (adenoma) é descrita como sendo muito baixa pela grande maioria dos autores, em torno de 0 a 4%^{2,3}. Em contra-partida, um carcinoma de tireóide funcionante é extremamente raro, não perfazendo mais que 30 casos descritos na literatura mundial.

A raridade do carcinoma tireoidiano hiperfuncionante se deve basicamente à pouca eficácia habitual das células tireoidianas neoplásicas em organizar o iodo comparada às células não malignas. Isto ocorre por mutações, deleções e expressões aberrantes de genes envolvidos na organização do iodo, como o oncogene *ras*. O carcinoma tóxico, por outro lado, tem células altamente diferenciadas, com habilidades preservadas de processamento dos hormônios tireoidianos, embora seja necessária uma massa tumoral significativa para produzir a tireotoxicose. Esse volume tumoral não é necessário na doença de Plummer, já que nódulos menores que 1cm já produzem tireotoxicose. As mutações somáticas do receptor do TSH encontradas no bócio uninodular tóxico, têm um papel importante nessa diferenciação e devem ser um substrato para o desenvolvimento do carcinoma hiperfuncionante^{30,31}.

Outro fator que poderia contribuir para o desenvolvimento do bócio uninodular atóxico e talvez do carcinoma hiperfuncionante, seria a ingestão de iodo. Admite-se que em um ambiente com carência de iodo, as células mutadas possuam maior capacidade de crescimento e hiperfunção. Se a oferta de iodo posteriormente aumentar, a tireotoxicose poderá ocorrer³².

Alguns autores descrevem casuísticas consideráveis de associação de hipertireoidismo e câncer de tireóide, porém muitas delas equivocadas^{4,5,6}. Isto se deve ao fato de que na maior parte dos pacientes, tem-se um bócio multinodular tóxico ou uninodular tóxico, com área tumoral maligna fora da lesão hiperfuncionante. Isto difere dos raros casos descritos na literatura, incluindo este, em que se tem um nódulo quente que na verdade é um carcinoma de tireóide hiperfuncionante^{1,7, 17, 18, 19, 20, 21, 22}. Este, na maioria das vezes, é descoberto no pré-operatório, já que a indicação cirúrgica, geralmente, deve-se ao fato de citopunção positiva para malignidade. *Lupi et al* descreveram um esquema de classificação que nos ajuda a entender as diferentes situações clínicas possíveis⁶:

a- A coexistência de carcinoma e tecido hiperfuncionante local na mesma glândula, mas em localizações diferentes (não é incomum);

b- A presença de uma grande massa tumoral que compete com o tecido normal ao captar o radiotraçador, apesar da mesma ser hormonalmente ineficaz;

c- Um carcinoma localizado em adenoma hiperfuncionante;

d- O carcinoma hiperfuncionante real, quando a coincidência entre tecido hiperfuncionante e malignidade é completa (muito raro).

A maioria dos autores, descreve associação de hipertireoidismo com câncer de tireóide e assim, incluem achados de carcinoma de tireóide em bócio multinodular tóxico, em doença de Plummer (câncer no adenoma ou em lesão distinta dele) e em doença de Graves, eventos não tão infrequentes. Nestes casos, a maioria dos tumores são carcinomas papilíferos^{4,8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 23, 24}.

Considerável parte dos trabalhos de literatura, que discorrem sobre carcinoma de tireóide hiperfuncionante, relatam que a tireotoxicose se deve ao extenso número de metástases funcionantes, geralmente provenientes de carcinoma folicular^{25,26}. Neste caso, temos um carcinoma papilífero funcionante não-metastático à distância, apenas para linfonodos. Não mais que 30 casos como este são relatados na literatura, este em especial, apresentando-se com multicentricidade. Segundo a mesma referência, mulheres são mais comumente afetadas que homens e o tipo histológico mais freqüente destes tumores é o carcinoma papilífero. São descritos também, carcinomas foliculares oxifílicos e não oxifílicos funcionantes^{19,22}.

Clinicamente, é importante prever a incidência de malignidade em nódulos tireoidianos quentes. Sabe-se que o clássico adenoma tóxico ocorre preferencialmente na terceira e quarta décadas de vida, com uma história de longa evolução de um nódulo de crescimento lento em região cervical, que clinicamente se apresenta como uma massa fibro-elástica, bem definida, arredondada ou ovóide e móvel²⁷. O hipertireoidismo do adenoma tóxico geralmente é mais leve que o hipertireoidismo da doença de Graves, não cursando com miopatia ou orbitopatia. Não existe um padrão de apresentação do carcinoma funcionante ou do adenoma funcionante que sofre degeneração maligna, mas acredita-se que ele deva fugir em alguns aspectos da apresentação clínica clássica do adenoma tóxico. Dentre estes aspectos, podemos citar como risco de malignidade: idade menor que 20 anos e maior que 60 anos, sexo masculino, história prévia de irradiação da cabeça e pescoço, rápido crescimento tumoral, contornos irregulares, fixação a estruturas adjacentes, sinais ou sintomas de invasão tumoral, linfonodomegalia cervical e história familiar de carcinoma papilífero ou medular, bem como de polipose adenomatosa familiar – Síndrome de Gardner^{1,26,27}. Outros autores relatam que tamanho do nódulo visualizado à ultrassonografia e resultados conflitantes entre o mapeamento com Tc⁹⁹ e com o I¹²³, possam sugerir malignidade em um nódulo

quente^{1,21}. Apesar de todos estes fatores descritos, poucos pacientes apresentam o que foi citado, sendo na sua grande maioria, assintomáticos. Logo, por ser clinicamente difícil prever se um nódulo quente é potencialmente maligno ou não, a citopunção continua sendo o grande armamentário nesta diferenciação, por ser um método acessível, barato, confiável e útil para obtenção diagnóstica^{21,27}. Assim, esta deve ser realizada não só em nódulos frios, mas também de rotina nos quentes²¹.

O prognóstico de um carcinoma tireoidiano funcionante parece depender de suas características histológicas, da idade do paciente e do estadiamento tumoral no momento do diagnóstico²⁸. O prognóstico de um carcinoma folicular metastático não é diferente se existe ou não hipertireoidismo associado, já o prognóstico do carcinoma papilífero hiperfuncionante não metastático é pouco discutido na literatura²⁶. Em um estudo de *Claudine Als* e cols, 19 pacientes com câncer hiperfuncionante foram acompanhados, sendo a maior parte com carcinoma folicular²⁹. A maior mortalidade deste grupo, em relação aos pacientes com câncer tireoidiano diferenciado, foi atenuada após a correção para idade, sexo, histopatologia e estadiamento - M1/M0. A amostra de pacientes com câncer diferenciado tinha, entretanto, um número quase igual de pacientes com câncer folicular e papilífero, o que foi atribuído à carência prévia de iodo na região estudada. Outro fator importante, foi a dose maior de Iodo 131 administrada aos pacientes com neoplasia maligna tóxica: 21,8 x 15,2 GBq, com $p < 0,01$. O estadiamento M1 foi um dos fatores prognósticos mais importantes. Ainda neste estudo, 5 pacientes receberam terapia com Iodo 131 pré-operatoriamente, devido ao diagnóstico incorreto de nódulo benigno.

CONCLUSÃO

Consideramos este caso importante de ser relatado já que existem poucos relatos de carcinoma papilífero hiperfuncionante não metastático à distância na literatura, sendo este, mais raro, devido à multicentricidade. Clinicamente, é relevante, já que sugere que a malignidade não pode ser excluída mesmo em nódulos quentes e que todos os nódulos tireoidianos, independentes se quentes ou frios, deverão ser investigados da mesma maneira, preferencialmente com citopunção, já que não se dispõem de métodos clínicos confiáveis que diagnostiquem malignidade em um nódulo que simule ser clinicamente apenas um inocente adenoma tóxico.

É importante suspeitar de um câncer hiperfuncionante em pacientes do sexo masculino, com mais de 50 anos, com tireotoxicose atípica, recorrente, muito sintomática, com nódulo hiperfuncionante único, maior do que 4 cm de diâmetro e com arquitetura histopatológica folicular. Futuramente, será possível realizar estudos multicêntricos com análises de mutações do receptor do TSH e proteína G alfa, o que será útil na determinação mais acurada da história natural desta patologia e de seu prognóstico.

Referências

- 1- MAJIMA T, DOI K, KOMATSU Y, ITOH H, FUKAO A, SHIGEMOTO M, TAKAGI C, CORNERS J, MIZUTAN, KATO R, NAKAO K. Papillary Thyroid Carcinoma without Metastases Manifesting as an Autonomously Functioning Thyroid Nodule. *Endocrine Journal*, 2005; 52(3), 309-316.
- 2- DAUMERI C, AYOUBI S, RAHIER J, BUYSSCHAERT M, SQUIFFLET J.P. Prevalence of thyroid cancer in hot nodules. *Ann Chir*, 1998; 52(5), 444-448
- 3- ERDOGAN M.F, ANIL C, OZER D, KAMEL N, ERDOGAN G. Is it useful to routinely biopsy hot nodules in iodine deficient areas? *J Endocrinol Invest*, 2003; 26(2), 128-131.
- 4- BOLKO P, LACKA K, MANUSZEWSKA E, RUCHALAM, MAJEWSKI P, SOWINSKI J. Is hyperthyroidism often present in patients with thyroid differentiated carcinoma? *Pol Arch Med Wewn*, 2002; 107(6), 555-559

- 5- SCHRODER S, MARTHALER B. Autonomy and malignancy of thyroid gland tumors. A critical analysis of the literature on the existence of hyperfunctioning follicular and papillary thyroid gland carcinomas. **Pathologe**, 1996; 17(5), 349-357
- 6- LUPIA, ORSOLON P, CERISARA D, DEANTONI M. G, VIANELLO D. A. "Hot" carcinoma of the thyroid. Case reports and comments on the literature. **Minerva Endocrinol**, 2002; 27(1), 53-7
- 7- APPETECCHIA M, DUCCI M. Hyperfunctioning differentiated thyroid carcinoma. **J Endocrinol Invest**, 1998; 21(3), 189-92.
- 8- TERZIOGLU T, TEZELMAN S, ONARAN Y, TANAKOL R. Concurrent hyperthyroidism and thyroid carcinoma. **Br J Surg**, 1993; 80(10), 1301-2
- 9- CHOU F.F, SHEEN-CHEN S.M, CHEN Y.S, CHEN M.J. Hyperthyroidism and concurrent thyroid cancer. **Int Surg**, 1998; 78(4), 343-6
- 10- RAGNI F, PINELLI D, FACCHINI M, GHEDI M, PICCINI I, PASINI I, RONCALI S, PEZZOLA D, BRAGA M. Thyroid carcinoma in hyperthyroid syndromes. **G Chir**, 1996; 17(4), 158-65
- 11- HAYES F.J, SHEAHANK K, HEFFERNANA, MCKENNA T.J. Aggressive thyroid cancer associated with toxic nodular goiter. **Eur J Endocrinol**, 134(3), 366-70, 1996.
- 12- ROSLER H, WIMPFHEIMER C, RUCHTIC, KINSER J, TEUSCHER J. Hyperthyroidism in thyroid cancer. Retrospective study of 53 cases. **Nuklearmedizin**, 1984; 23(6), 293-300
- 13- ZANELLA E, RULLI F, SIANESI M, SCIACCHITANO S, DANESE D, PONTECORVIA, FARINONAM. Hyperthyroidism with concurrent thyroid cancer. **Ann Ital Chir**, 2001; 72(3), 293-7
- 14- GABRIELE R, LETIZIA C, BORGHESE M, DE TOMA G, CELI M, IZZO L, CAVALLARO A Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. **Horm Res**, 2003; 60(2), 79-83.
- 15- DAOU R. Hyperthyroidism and cancer of the thyroid. **Chirurgie**, 124(3), 346-7, 1999.
- 16- ARDITO G, MANTOVANI M, VINCENZONI C, GUIDI M.L, CORSELLO S, RABITTI C, FADDA G, DI GIOVANNI V. Hyperthyroidism and carcinoma of the thyroid gland. **Ann Ital Chir**, 1997; 68(1), 23-7
- 17- BARRANDE G, BERTHERAT J, BILLAUD L, LOUVEL L, THOMOPOULOS P, LUTON J.P. Differentiated thyroid carcinomas manifesting as toxic adenoma. **Presse Med**, 26940, 1997; 1966-8.
- 18- CASTELLI V, MOSCOGIURI D, TAVIANI AP., DONATI L. Occurrence of papillary carcinoma in a hyperfunctioning thyroid nodule: report of a case and diagnostic considerations. **Thyroidology**, 1994; 6(2), 69-72
- 19- SASAKI J, ODAKA Y, KATO R, TADA T, YAGAWA K, KOWATA T, KONO K. Hyperfunctioning follicular carcinoma of the thyroid. A case report. **Nippon Geka Gakkai Zasshi**, 1988; 89(2), 286-91
- 20- STAHLA, HESS U, HARMS J, ZWICKNAGL M, LANGHAMMER H. Differentiated thyroid gland carcinoma in a scintigraphically hot thyroid nodule: diagnosis and interdisciplinary therapeutic management. **Wien Klin Wochenschr**, 2002; 114(10-11), 410-4
- 21- DE ROSAG, TESTAA, MAURIZI M, SATTAMA, AIMONI C, ARTUSO A, SILVESTRI E, RUFINI V, TRONCONE L. Thyroid carcinoma mimicking a toxic adenoma. **Eur J Nucl Med**, 1990; 17(3-4), 179-84
- 22- WONG C.P, AU YONG T.K, TONG C.M. Thyrotoxicosis: a rare presenting symptom of Hurthle cell carcinoma of the thyroid. **Clin Nucl Med**, 2003; 28(10), 803-6.
- 23- LOW S.C, SINHA AK, SUNDRAM F.X. Detection of thyroid malignancy in a hot nodule by fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. **Singapore Med J**, 2005; 46(6), 304-7.
- 24- NIEDZIELA M, BREBOROWICZ D, BREBOROWICZ J, ROLSKI M, WARZYWODA M, KORMAN E. Thyroid cancer in autonomous "hot nodule". **Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw**, 1999; 5(2), 109-12.
- 25- BASSARIA S, SALVATORI R. Thyrotoxicosis due to metastatic papillary thyroid cancer in a patient with Graves' disease. **J Endocrinol Invest**, 2002; 25, 639-642.
- 26- PAUL S.J, SISSON J.C. Thyrotoxicosis caused by thyroid cancer. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 1990; 19, 593-612.
- 27- MAZZAFERRI E.L. Management of a solitary thyroid nodule. **N Eng J Med**, 1993; 328, 553-559.
- 28- MAZZAFERRI E.L. Carcinoma of follicular epithelium: radioiodine and other treatment and outcomes. In: Braverman L.E, Utiger R.D (eds) **Werner and Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text**, 6th edition. Lippincott, Philadelphia, 1138-1165, 1991.
- 29- CLAUDINEALS, PETER GEDEON, HELMUT RÖSLER, CHRISTOPH MINDER, PETER NETZER and JEANA. LAISSUE. Survival Analysis of 19 Patients with Toxic Thyroid Carcinoma. **J Clin Endocrinol & Metab**, 2002; 87, 4122-4127.
- 30- LUPIA., ORSOLON P., DEANTONI MIGLIORATI G., VIANELLO DRI A, "Hot" carcinoma of the thyroid. Case reports and comments on the literature. **Minerva Endocrinol**. 2002; 27(1):53-7, 2002.
- 31- APPETECCHIA M., DUCCI M. Hyperfunctioning differentiated thyroid carcinoma. **Endocrinol Invest** 1998; 21(3):189-92.
- 32- YATURU S., FOWLER MR. Differentiated thyroid carcinoma with functional autonomy. **Endocr Pract**, 2002; 8(1):36-9

Recebido em 03-08-2005

Revisado em 17-08-2005

Aceito em 24-08-2005

TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

ARTIGO ORIGINAL

PRESSÃO INTRAOCULAR EM USUÁRIOS CRÔNICOS DE CORTICÓIDES ORAIS.

CHRISTIE GRAF¹
GABRIELE CARDOSO²
DOUGLAS L. WESTPHAL²
MARÍLIA BARRETO SILVA³
THELMA L. SKARE³

Descritores: Glicocorticóides, Glaucoma, Pressão Intra-Ocular
Key words : Glicocorticoid, Glaucoma, IntraOcular Pressure

Resumo

Objetivo: Estudar o aumento de pressão intraocular (PIO) em usuários crônicos de corticóides orais.

Casística e Métodos: Estudaram-se 125 pacientes sendo 72 usuários de glicocorticóide e 53 controles. Os pacientes foram submetidos à medida de PIO por tonômetro de Perkins. Para estudo estatístico utilizou-se a medida da pressão entre ambos os olhos e cálculo do coeficiente de Spearman e teste de médias.

Resultados: Entre os usuários de corticóide, a dose média utilizada era de 9,7±6,62 mg de prednisona/dia pelo tempo médio de 71,17 ±71,17 meses. Não se encontrou aumento significativo de PIO entre os usuários de corticóide quando comparados com os não usuários ($p=0,158$) o que foi confirmado pelo teste de médias ($p=0,137$).

Conclusão: O uso oral de corticóide em baixas doses mostrou-se seguro do ponto de vista de aumento de pressão intraocular. **Endocrinol. diabetes clín. exp 2005;4: 443- 444.**

Abstract

Objective: To study the rise in intra ocular pressure (IOP) among the chronic oral glucocorticoid users.

Material and methods: We studied 125 patients: 72 using glucocorticoid and 53 for control. The IOP was measured with Perkins monometer. For statistical analysis we used the media value between the IOP of both eyes as well as the Spearman coefficient and media test.

Results: Among the glucocorticoid users the media dose of this drug was 9,7±6,62 mg of prednisone daily for the media time of 71,17 ±71,17 months. We didn't find significative rising in IOP among the glucocorticoid users when compared with the non-users ($p=0,158$). This was confirmed by t test ($p=0,137$).

Conclusions: Oral glucocorticoid use in low doses are safe from the intra-ocular pressure point of view. **Endocrinol. diabetes clín. exp 2005;4: 443- 444.**

INTRODUÇÃO

Os glicocorticóides fazem parte das opções terapêuticas utilizadas em quase todas as áreas da medicina graças aos seus magníficos efeitos imunomoduladores e antiinflamatórios. Todavia os usuários crônicos de glicocorticóides estão sujeitos aos vários efeitos colaterais, os quais, em muito, limitam o seu uso. Entre estes efeitos colaterais se incluem os oculares como a catarata e o glaucoma¹.

O glaucoma é uma complicação bem pesquisada no que se refere ao uso tópico do corticóide. No entanto é bem menos estudado, o aumento de pressão intra-ocular (PIO)

secundária ao seu uso oral. No intuito de melhor conhecê-lo empreendeu-se o seguinte estudo.

MATERIAL e MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) sendo obtido consentimento livre e esclarecido de todos os participantes. Foram estudados 125 pacientes, sendo 72 usuários de corticóide e 53, não. Os usuários de corticóide eram portadores de artrite reumatóide. Esta amostragem foi representativa dos pacientes que frequentaram o ambulatório de artrite reumatóide do HUEC durante 6 meses e que concordaram em participar do estudo. Foram considerados usuários crônicos de corticóide aqueles que o faziam por, pelo menos, 6 meses consecutivos. Os pacientes do grupo controle eram portadores de reumatismos de partes moles e osteoartrite e não se utilizavam deste medicamento. Os dois grupos foram submetidos a três medidas consecutivas de PIO em cada olho sendo anotada a pressão média das mesmas. Foi, também, anotada a existência de parentes do primeiro grau com história de glaucoma. Foram excluídos os portadores de qualquer outra patologia ocular, salvo erros de refração.

A medida da PIO foi feita por um único pesquisador usando o método de aplanção com auxílio do tonômetro de Perkins².

A análise estatística levou em conta a pressão média dos dois olhos e foi feita através do cálculo do coeficiente de Spearman e teste de médias. Nível de significância adotado de 5%.

RESULTADOS

Um paciente do grupo controle e dois do grupo dos usuários de corticóide tinham parentes do primeiro grau com glaucoma. Os usuários de corticóide faziam-no na dose de 5 a 40 mg de prednisona/dia (mediana de 10 mg; média de 9,7±6,62) e tinham idade entre 14 e 79 anos (média de 45,8± 17,02). O tempo de uso da droga variou entre 6 e 312 meses (com média de 71,17 ±71,17 meses). Os pacientes do grupo controle tinham idade entre 18 e 84 anos (média de 48,9 ±16,75).

A medida da PIO entre usuários e não usuários de corticóides está resumida na tabela 1.

O estudo de correlação entre os grupos acima feita pelo coeficiente de Spearman mostrou $r= 0,1274$ com $p=0,15834$. Figura 1.

Este resultado pode ser comprovado pelo teste das médias existindo uma pressão média de 12,88 mm nos indivíduos que não usaram corticóide e 13,61 mm nos usuários de corticóide, com $t=-1,5$ ($p=0,1371$).

Pacientes usuários de corticóide apresentaram um au-

¹Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC)

²Disciplina de Clínica Médica da Faculdade Evangélica do Paraná

³Disciplina de Reumatologia do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná

E mail - tskare@onda.com.br

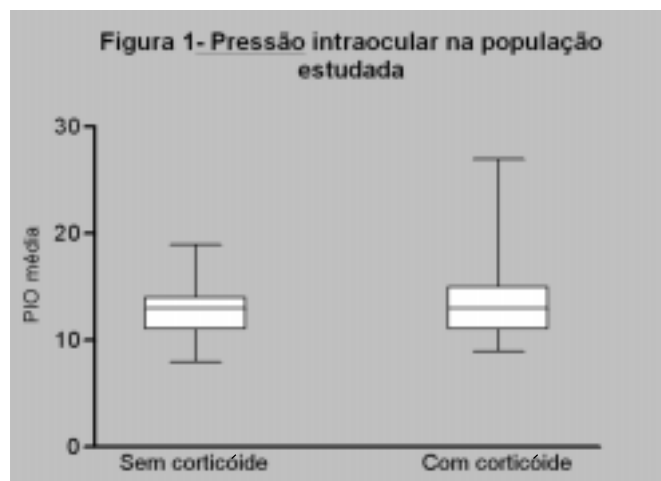


TABELA 1- DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA DE ACORDO COM A PRESSÃO INTRA OCULAR

PIO	8-10mm Hg	11-12mm Hg	13-14mm Hg	15-16mm Hg	16-20mm Hg	>20mm Hg
Com corticoide	n=3 (4,17%)	n=17 (23,61%)	n=21 (29,17%)	n=19 (26,39%)	n=11 (15,28%)	n=1 (1,39%)
Sem corticoide	n=6 (11,54%)	n=14 (26,92%)	n=13 (25,0%)	n=14 (26,96%)	n=5 (9,62%)	n=0

n = número da amostra estudada; PIO= pressão intra ocular, mm Hg= milímetros de mercúrio

mento de 5,8% na PIO, aumento este, no entanto, considerado não significativo. Em nenhum paciente a PIO ultrapassou 20 mm que é o limite superior de pressão intra ocular normal.

DISCUSSÃO

Os mecanismos de ação dos glicocorticóides foram divididos por *Buttgereit e cols.* em 3 grupos principais:

- 1)- mecanismos que levam a modificações do genoma;
- 2)- mecanismos não dependentes de modificações no genoma, mas que também são mediadas por receptores;
- 3)- mecanismos não dependentes de modificações no genoma e que são mediadas de maneira físico-química³.

O primeiro destes mecanismos é o mais estudado e o mais conhecido. Acontece quando o corticóide se liga a receptores intra-citoplasmáticos para este hormônio. Após esta ligação, o conjunto glicocorticóide-receptor migra até o núcleo da célula onde se liga a determinados pontos do DNA e atua aumentando ou diminuindo a sua transcrição em RNA mensageiro (RNAm). É pela síntese aumentada, ou diminuída, de mediadores químicos – (ordenadas por esta transcrição do DNA em RNAm) que resultam muitos dos efeitos terapêuticos e também efeitos colaterais do glicocorticóide^{3,4,6}.

Os outros mecanismos são menos estudados, mas sabe-se que estes exigem doses mais altas de glicocorticóide para aparecerem. O mecanismo por ação físico-química, por exemplo, só é visto em casos de pulsoterapia². Este último aparece através de alterações na passagem de ions pela membrana citoplasmática³.

Por outro lado, o tempo necessário para o início de ação de cada um destes mecanismos segue a ordem inversa da dose requerida³.

Existem algumas especulações sobre tipo de ação do glicocorticóide responsável pelo aparecimento do glaucoma. Segundo Underwood e cols, o glicocorticóide levaria a maior produção da proteína ZO-1, presente nas junções intercelulares do canal de Schlemm, levando a um aumento na resistência ao fluxo transendotelial do humor aquoso⁶. Ou seja, seria resultante da ação genômica do corticóide, a qual requer baixas doses do mesmo para aparecer. Aliás, existe a observação interessante feita por

McCarty e col., de que indivíduos portadores de glaucoma de ângulo aberto teriam níveis aumentados de glicocorticóides endógenos⁷.

Nossos achados mostram que doses de corticóide inferiores a 40mg/dia/prednisona por via oral, causaram apenas um pequeno aumento da pressão intra-ocular (5,8%).

A literatura é rica em observações nas quais o uso tópico do medicamento aumenta de maneira significativa com morbidade importante^{8,9,10}. Os autores acreditam que isto talvez possa ser explicado porque o uso tópico causa, in locu, concentrações muito mais altas do medicamento, disparando assim, algum dos outros tipos de ação desta droga, que não a ação genômica.

Um outro argumento que deve ser levado em consideração é o de que o glaucoma induzido por corticóide, assim como o glaucoma juvenil e de ângulo aberto, parece sofrer influência de componentes genéticos, tais como variações alélicas do gene miociclina (MYOC)¹¹. Esta proteína é encontrada em altas quantidades em ambiente extra celular nos portadores de glaucoma hereditário, o que prejudica a drenagem do humor aquoso¹¹.

Na população estudada era muito baixa a taxa de história positiva para parentes com glaucoma, o que lhes conferiu uma proteção relativa.

CONCLUSÃO

Concluindo pode-se dizer que doses de corticóide inferiores a 40mg/dia/prednisona, por via oral, causam um discreto aumento de PIO e que, o mecanismo de aparecimento de glaucoma por este medicamento necessita ser melhor estudado, principalmente no que se refere a possíveis ações não genômicas e físico-químicas do mesmo.

Referências

- 1- LESTER RE, WOLWE SR, SHEAR NH. The risks of systemic corticosteroid use. *Dermatology Clinics* 1998;16(2):277-88.
- 2- CHIARAGF, SEMESLP, POTTER JW, CUTTER GR et al. Portable tonometers. *J Am Optom Assoc* 1989; 60 (2):105-10.
- 3- BUTTGEREIT F, WEHLING M, BURMESTER G-R. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. *Arthritis Rheum* 1998; 41(5):61-767.
- 4- BLOOM J. New insights into molecular basis of glucocorticoid action. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999;19(4):653-670.
- 5- KRANE SM. Some molecular mechanisms of glicocorticoid action. *Br J Rheumatol* 1993; 32(S-2):3-5.
- 6- UNDERWOOD JL, MURPHY CG, CHEN J et al. Glucocorticoids regulate transendotelial fluid flow resistance and formation of intercellular junctions. *Am J Physiol Cell Physiol* 1999; 277: C-330-342.
- 7- GR MCCARTY AND B SCHWARTZ Increased plasma noncortisol glucocorticoid activity in open-angle glaucoma *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991 Apr;32(5):1600.
- 8- SINGH IP, AHMAD SI, YEHD, CHALLAP, HERNDON LW, ALLINGHAM RR, LEE PP. Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetate injection. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138(2):286-7.
- 9- GARROTT HM, WALLAND MJ. Glaucoma from topical corticosteroids to the eyelids. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004; 32(2): 224-6.
- 10- KAUSHIK S, GUPTAV, GUPTAA, DOGRAMR, SINGHR. Intractable glaucoma following intravitreal triamcinolone in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(4): 758-60.
- 11- CLARK AF, STEELY T, DICKERSON JR JE et al. Glucocorticoid induction of the glaucoma gene MYOC in human and monkey trabecular meshwork cells and tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 42:1769-80.

Enviado em 12-07-2005

Revisado em 26-07-2005

Aceito em 09-08-2005

ARTIGO ORIGINAL

RELAÇÃO DO NÚMERO DE LEUCÓCITOS E SÍNDROME METABÓLICA

PERSEU SEIXAS DE CARVALHO¹
GUSTAVO PEIXOTO MIGUEL²
LUIZ ANTONIO PÔNCIO DE ANDRADE²
FATIMA GISLAINE CARTAXO CUNHA³
MARIANA FURIERI GUZZO¹
FERNANDA ULIANA¹

Descritores: Síndrome metabólica, Hipertensão, Diabetes mellitus tipo 2, Dislipidemia, Leucócitos.
Key words: Metabolic syndrome, Hypertension, Type 2 diabetes, Dyslipidemia, Leucocytes

Resumo

Objetivo: Avaliar a correlação entre a contagem de leucócitos e a presença da Síndrome Metabólica (SM) em um grupo de indivíduos com sobrepeso ou obesidade, diagnóstico baseado nos critérios do NCEP III/ATP. E correlacionar a contagem de leucócitos com cada um dos cinco parâmetros utilizados como critério para estabelecimento da presença da SM.

Material e Métodos: Foram analisados 313 pacientes com índice de massa corporal (IMC) acima de 25 kg/m² (média = 41,65 ± 10,38), 258 do sexo feminino (82%) e 55 do sexo masculino (18%). Todos os dados antropométricos (peso, altura, cintura e quadril) e a avaliação laboratorial foram obtidos na admissão dos pacientes no ambulatório. As análises bioquímicas foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do HUCAM, a medida da cintura foi obtida medindo-se o maior perímetro abdominal entre a crista ilíaca e a última costela; a medida do quadril medindo-se o maior perímetro da região glútea e a pressão arterial (PA) medida utilizando-se manguito apropriado ao braço do paciente.

Resultados e Conclusões: A contagem de leucócitos tem uma correlação positiva com a presença da Síndrome Metabólica, conforme vem sendo demonstrado em diversos outros estudos. Com base nestes achados podemos considerar que uma taxa elevada de leucócitos de forma repetida e persistente, em indivíduos aparentemente obesos, com sobrepeso ou até mesmo com IMC normal; pode ser sugestivo da presença de graus variados de resistência insulínica e de um maior risco de doença cardiovascular. **Endocrinol. diabetes clín. exp 2005;4: 445 - 449.**

Abstract

Purpose: To evaluate, in a group of individuals with overweight or obesity, the correlation between the leucocytes and the presence of the Metabolic Syndrome (MS), diagnosed based on NCEP III/ATP'S criteria. In the same way, the correlation between the leucocytes counting and each one of the five parameters used as criterion for establishment of the presence of MS was evaluated in this study.

Material and Methods: About 313 patients were analyzed with Body Mass Index (BMI) above 25 kg/m² (41,65 ± 10,38: 27,2 to 74,23), 258 female (82%) and 55 male (18%). The anthropometric data and the laboratory analysis were obtained in the first visit to the service. The biochemistry analyses were performed in the Laboratory of Clinics Analyses of the University Hospital; the waist was measured at the level of the umbilical scar, between the last rib and the iliac crist, and the hip at the level of the iliac crist, in the maximum perimeter of the gluteus. Blood pressure was obtained with a adequate bracelet.

Results and Conclusions: The leucocytes counting has a positive correlation with the presence of MS. Based on these

discoveries, we can consider that a high tax of leucocytes, in a repeated and persistent exams, in individuals apparent healthy, obese, with overweight or even with normal IMC, it can be suggestive of the presence of varied degrees of insulin resistance and a increase risk of cardiovascular disease. **Endocrinol. diabetes clín. exp 2005; 4: 445 -449.**

INTRODUÇÃO

A inflamação tem sido considerada como um fator de risco para o desenvolvimento da doença aterosclerótica e como um elo de ligação entre a obesidade e a doença vascular^{1,2,3}. De forma cada vez mais evidente, alguns componentes da síndrome metabólica (SM) têm sido relacionados com marcadores inflamatórios, sendo a mesma considerada um processo inflamatório crônico subclínico^{4,5}. A ativação do sistema imunológico e a inflamação podem ser detectados pelo aumento nos níveis de uma série de marcadores, incluindo citocinas, Interleucina-6, Inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), Fator de necrose tumoral (TNF α) e a proteína C reativa (PCR)⁶. A contagem de leucócitos, um marcador inflamatório de fácil detecção, tem apresentado correlação positiva com a síndrome de resistência insulínica^{7,8,9,10}. Devido à relação entre aumento de marcadores inflamatórios e a resistência insulínica, tem sido sugerido que um processo inflamatório crônico sub-clínico possa desempenhar um papel na patogênese dos distúrbios relacionados com a síndrome metabólica, como o *diabetes mellitus* tipo 2 e a doença vascular aterosclerótica^{11,12,13,14,15}.

OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é avaliar a correlação entre a contagem de leucócitos e a presença da Síndrome Metabólica em um grupo de indivíduos com sobrepeso ou obesidade, diagnosticada com base nos critérios do NCEP III/ATP16. Além de avaliar a correlação entre a contagem de leucócitos e cada um dos cinco parâmetros utilizados como critério para estabelecimento da presença da SM.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados 313 pacientes com índice de massa corporal (IMC) acima de 25 kg/m² (média=41,65 ± 10,38: mínimo= 27,2 e máximo= 74,23), 258 do sexo feminino (82%) e 55 do sexo masculino (18%). Os pacientes são indivíduos cadastrados no Ambulatório de Obesidade do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, da Universidade Federal do Espírito Santo - HUCAM-UFES. Todos os dados antropométricos (peso, altura, cintura, quadril) e a avaliação laboratorial foram obtidos na admissão dos pacientes no ambulatório. As análises bioquímicas foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário, utili-

¹ Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - UFES

² Serviço de Cirurgia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - UFES

³ Serviço de Nutrição do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - UFES

E-mail: perseu@npd.ufes.br

zando-se o sistema de química clínica Dimension –Dade Behring Inc. Os hemogramas fo-ram realizados pelo equipamento Coulter T 890 e a contagem diferencial dos leucócitos obti-da após coloração pelo método May Grunwald – Giemsa. Nenhum dos hemogramas incluídos na análise apresentava desvio para esquerda ou outras características de processo infeccioso agudo e o aumento do número de leucócitos ocorreram sempre às custas de neutrófilos segmentados. A medida da cintura foi obtida medindo-se o maior perímetro abdominal entre a crista ilíaca e a última costela e a pressão arterial medida pelo menos duas vezes, com o indivíduo sentado, utilizando-se manguito apropriado ao braço do paciente (18 cm de largura).

A tabela 1 mostra as características dos pacientes analisados, em relação à idade e sexo, e a tabela 2 sua distribuição conforme o Índice de Massa Corpórea (IMC) e a presença ou não de SM.

De acordo com a Tabela 1, pacientes femininos e masculinos são semelhantes quanto às idades (a diferença de idade não é significativa com $p = 0,655$, de acordo com o teste t).

TABELA 1. Estatísticas descritivas da idade dos pacientes de acordo com o sexo:

		Número de pacientes	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio padrão	Coefficiente de variação (%)
Sexo	Feminino	258	10	41	39,7	77	13,0	32,6
	Masculino	55	19	41	40,6	77	13,9	34,3
Total		313	10	41	39,9	77	13,1	32,9

TABELA 2. Distribuição conforme o IMC e presença da Síndrome Metabólica

IMC	≥ 25 e < 30	≥ 30 e < 35	≥ 35 e < 40	≥ 40	TOTAL
SEXO Feminino	30	45	50	133	258
Masculino	7	16	5	27	55
SÍNDROME METABÓLICA Sim	10	32	28	123	193
Não	27	29	27	37	120

A síndrome metabólica foi diagnosticada pelos critérios do NCEP III/ATP¹⁶: glicemia ≥110mg%; triglicerídeos ≥150mg%; pressão arterial ≥130/85mmHg; HDL colesterol < 40mg% para homens e < 50mg% para mulheres; cintura > 102cm para homens e > 89cm para mulheres, sendo que a ocorrência de pelo menos três destes parâmetros é considerado diagnóstico da presença da SM.

Foi realizada a comparação do número de leucócitos com a presença ou não da SM e análise com cada um dos critérios isoladamente. Aplicou-se uma transformação logarítmica ao número de leucócitos antes do cálculo das inferências com o objetivo de melhor satisfazer as suposições exigidas pelos testes estatísticos t e F. Adotou-se um nível de significância de 5%. Os cálculos estatísticos foram realizados com o programa SPSS 11.0 (SPSS Inc, Chicago: IL).

RESULTADOS

A Tabela 3 e a Figura 1 mostram que os pacientes portadores da síndrome metabólica (SM) apresentam maior média do número de leucócitos. O teste t indica diferenças significativas entre portadores e não portadores da SM ($p < 0,0005$).

TABELA 3. Número de leucócitos de acordo com presença de síndrome metabólica

		Número de pacientes	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio padrão	Coefficiente de variação (%)
Síndrome metabólica	Sim	193	3100	7300	7580,3	13300	2046,5	27,0
	Não	120	3100	6335	6544,8	11900	3666,2	25,5
Total		313	3100	6900	7183,3	13300	1972,4	27,5

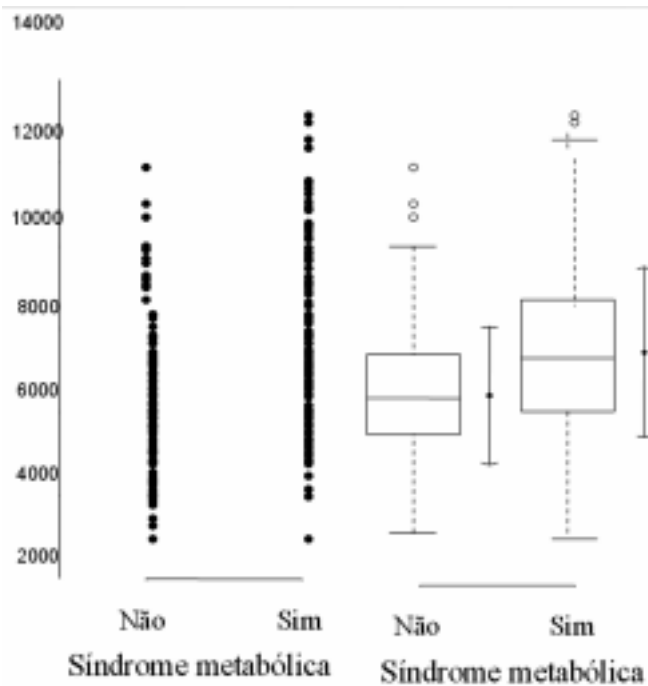


FIGURA 1. Gráficos de pontos, de caixa e de média e desvio padrão do número de leucócitos de acordo com a presença de síndrome metabólica.

A Tabela 4 e a Figura 2 mostram que os pacientes com valores de triglicerídeos (TGD) iguais ou superiores a 150mg/dl apresentam maior média do número de leucócitos. O teste t indica diferenças significativas entre os dois grupos de pacientes ($p = 0,007$).

TABELA 4. Número de leucócitos de acordo com valores de triglicerídeos

		Número de pacientes	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio padrão	Coefficiente de variação (%)
TGD	< 150	194	3100	6700	6928,5	12700	1819,9	26,3
	≥ 150	119	3400	7400	7598,7	13300	2142,1	28,2
Total		313	3100	6900	7183,3	13300	1972,4	27,5

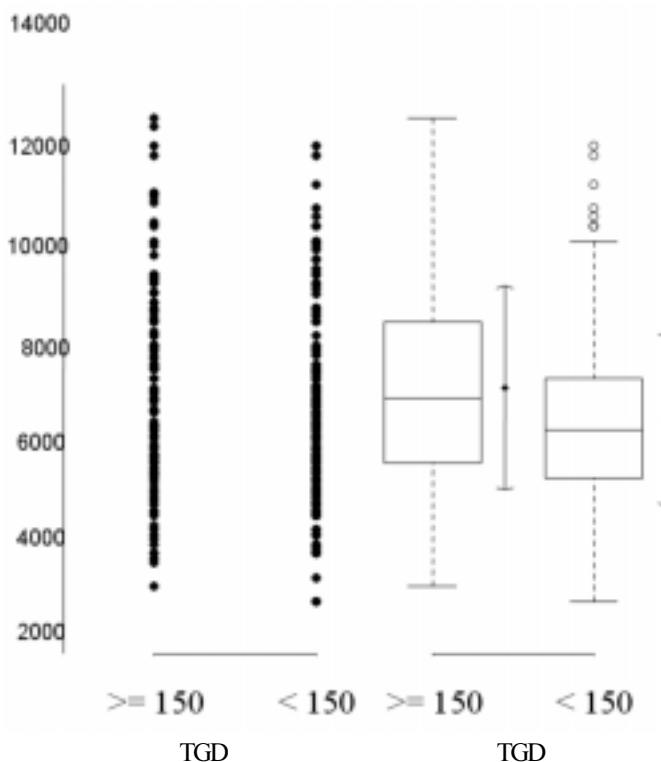


FIGURA 2. Gráficos de pontos, de caixa e de média e desvio padrão do número de leucócitos de acordo com os valores de triglicerídeos (TGD).

A Tabela 5 e a Figura 3 mostram que os pacientes com valores de glicemia iguais ou superiores a 110mg% apresentam maior média do número de leucócitos. O teste F indica diferenças significativas entre os dois grupos de pacientes ($p = 0,005$). De acordo com o teste de Duncan, os pacientes com valores de glicemia entre 90 e 110mg% e menores do que 90mg% formam um subgrupo sem diferenças significativas no número de leucócitos ($p = 0,811$).

TABELA 5. Número de leucócitos de acordo com os valores de glicemia de jejum.

Glicemia j.	Número de pacientes	Número de leucócitos			Desvio padrão	Coeficiente de variação (%)	
		Mínimo	Mediana	Média			
< 90	88	3100	7000	6974,5	12500	1751,5	25,1
90 - 110	143	3100	6790	6819,3	13100	1817,6	26,3
>= 110	82	3600	9000	7867,7	13300	2292,3	29,1
Total	313	3100	6900	7183,3	13300	1972,4	27,5

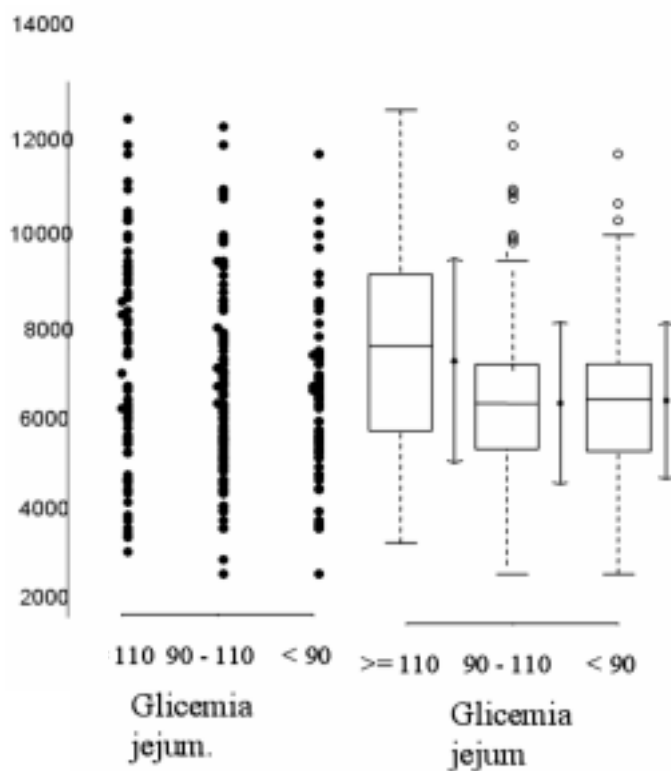


FIGURA 3. Gráficos de pontos, de caixa e de média e desvio padrão do número de leucócitos de acordo com os valores de glicemia jejum.

A Tabela 6 e a Figura 4 mostram que os pacientes com valores de HDL menores do que 50mg/dl apresentam os maiores valores da mediana, da média, do desvio padrão e do coeficiente de variação do número de leucócitos. O teste t não é conclusivo a respeito das diferenças entre os dois grupos de pacientes ($p = 0,057$).

TABELA 6. Estatísticas descritivas do número de leucócitos de acordo com os valores de HDL.

HDL	Número de pacientes	Número de leucócitos			Desvio padrão	Coeficiente de variação (%)	
		Mínimo	Mediana	Média			
< 50	189	3100	7160	7375,8	12700	2062,4	28,0
>= 50	124	4100	6600	6899,8	13300	1795,5	26,1
Total	313	3100	6900	7183,3	13300	1972,4	27,5

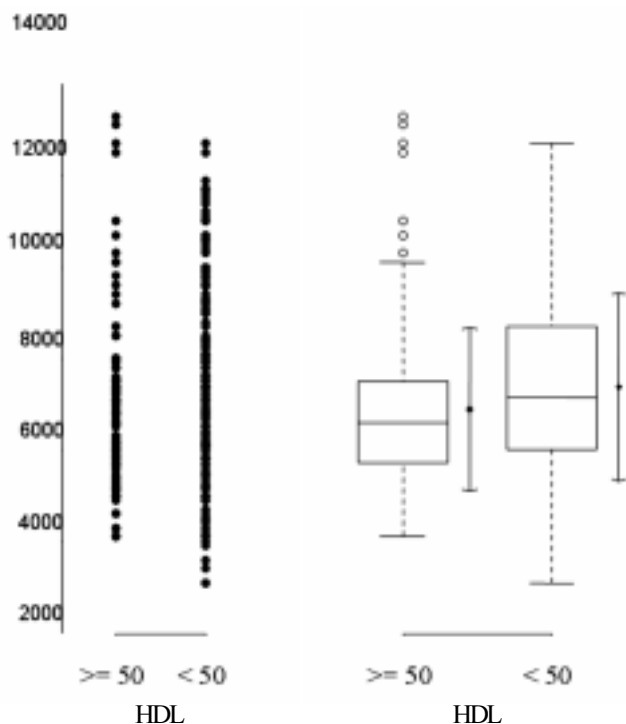


FIGURA 4. Gráficos de pontos, de caixa e de média e desvio padrão do número de leucócitos de acordo com os valores de HDL.

Na Tabela 7 e na Figura 5 observa-se maior média do número de leucócitos nos pacientes nos quais hipertensão (HAS) está presente. O teste t indica diferenças significativas entre os dois grupos de pacientes ($p < 0,0005$).

TABELA 7. Estatísticas descritivas do número de leucócitos de acordo com a presença de Hipertensão Arterial. Sistêmica (HAS)

HAS	Número de pacientes	Número de leucócitos			Desvio padrão	Coeficiente de variação (%)	
		Mínimo	Mediana	Média			
Sim	238	3100	7250	7439,1	13300	2081,8	28,9
Não	75	3100	6200	6371,6	10000	1282,7	20,1
Total	313	3100	6900	7183,3	13300	1972,4	27,5

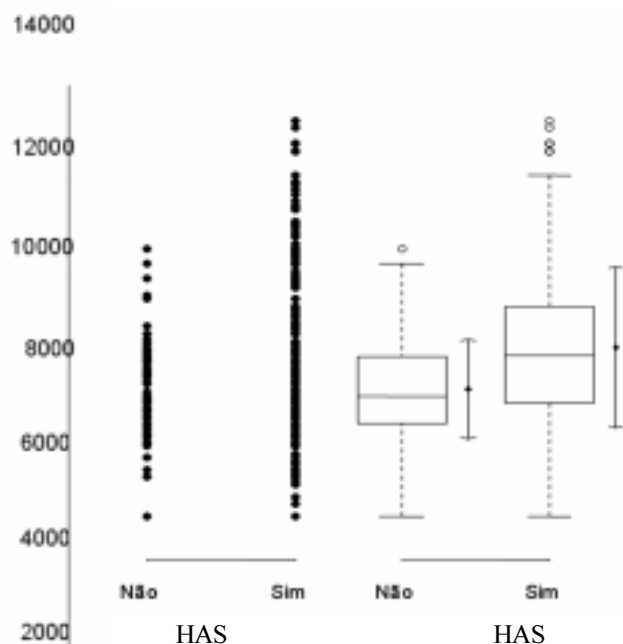


FIGURA 5. Gráficos de pontos, de caixa e de média e desvio padrão do número de leucócitos de acordo com a presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS).

A Tabela 8 e a Figura 6 mostram que os pacientes com maiores diâmetros de cintura (> 89 e > 102cm) apresentam maiores valores da média do número de leucócitos em relação àqueles com menores aferições da cintura (< 89 e < 102cm). Ressaltamos a quantidade reduzida de pacientes com diâmetros de cintura inferiores aos valores de corte (17 pacientes do sexo feminino e cinco do sexo masculino). O teste t revela que as diferenças entre os dois grupos de pacientes são significativas ($p = 0,041$).

TABELA 8. Estatísticas descritivas do número de leucócitos de acordo com o diâmetro da cintura.

Diâmetro da cintura (cm)	Número de pacientes	Número de leucócitos				Desvio de variação padrão	Coeficiente de variação (%)
		Mínimo	Mediana	Méio	Máximo		
Abaixo (<89, <102)	22	5000	6435	6524,1	9300	1004,7	15,4
Acima (>=89, >=102)	291	3100	7000	7233,1	13300	2019,2	27,9
Total	313	3100	6900	7183,3	13300	1972,4	27,5

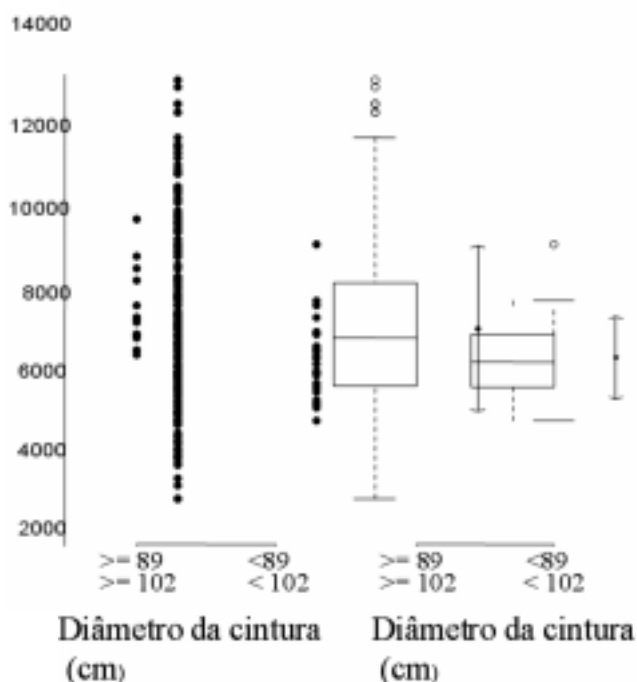


FIGURA 6. Gráficos de pontos, de caixa e de média e desvio padrão do número de leucócitos de acordo com o diâmetro da cintura

DISCUSSÃO

A Síndrome Metabólica, descrita por Reaven em 1989, é uma associação de entidades patológicas que determinam um aumento acentuado no risco de desenvolvimento de doença vascular aterosclerótica¹⁷. As alterações inicialmente descritas foram a hipertensão arterial, a dislipidemia, a obesidade e a intolerância à glicose ou o diabetes mellitus tipo 2. Com a continuidade das pesquisas foram acrescentadas diversas outras como alterações da coagulabilidade sanguínea, microalbuminúria, depósitos viscerais de gordura, hiperatividade endotelial, hiperatividade simpática e outros¹⁹. O distúrbio básico determinante de todas estas alterações seria uma redução na sensibilidade à insulina, nos principais sítios-alvo de sua ação (fígado, músculo e tecido adiposo). Dentre os fatores envolvidos no aparecimento da resistência à insulina, destacam-se fatores genéticos e ambientais, o mais freqüente e de grande influência é a obesidade, principalmente a do tipo central, aferida através da cintura ou do índice cintura-quadril, presente em diversos critérios de definição da síndrome de resistência insulínica¹⁸.

Recentemente, vários estudos tem demonstrado uma associação positiva entre componentes da Síndrome Metabólica e marcadores da resposta inflamatória, como a Proteína C-Reativa (PCR), TNF α e o fibrinogênio, existe evidências de que um estado inflamatório crônico seria o elo de ligação entre a SM e a doença aterosclerótica^{20,21}. Níveis de PCR estão associados com o índice de massa corporal (IMC), lipídios séricos e glicemia de jejum. Da mesma forma, níveis elevados de marcadores inflamatórios tem sido encontrados em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que apresentam componentes da Síndrome Metabólica^{22,23}.

As análises estatísticas demonstraram claramente que os indivíduos com critérios para o diagnóstico de Síndrome Metabólica (193 pacientes) apresentaram um número de leucócitos significativamente mais elevado (média= 7580), em relação àqueles sem a síndrome (média= 6544). Também é evidente que os portadores de SM, em sua imensa maioria, distribuem-se dentro das faixas superiores do gráfico dos leucócitos, sendo perfeitamente distinguíveis dos indivíduos que não tem critérios para diagnóstico da SM ($p < 0,0005$).

Foi também feita uma comparação do número de leucócitos em relação a cada um dos critérios utilizados usados para o diagnóstico da SM (critérios do ATP/NCEP III) de forma isolada, fazendo uma subdivisão extra no item glicemia de jejum. Em relação aos valores de triglicérides, os indivíduos com níveis acima de 150mg% apresentaram um número de leucócitos superior (média = 7598), com uma diferença significativa ($p= 0,007$) quando comparados aos indivíduos com triglicérides inferiores a 150mg% (média= 6928)¹⁶. Esta diferença só foi observada em relação a este ponto de corte, não existindo uma associação linear entre as variáveis (quanto maior triglicérides, maior o número de leucócitos e vice-versa).

Em relação ao critério glicemia de jejum, os indivíduos com glicemia de jejum acima de 110mg% apresentaram valores de leucócitos significativamente mais elevados que aqueles com glicemia inferior a este valor ($p=0,005$). Quando analisados de forma separada, pacientes com glicemia entre 90 e 110mg% e pacientes com glicemia abaixo de 90mg%, não houve diferença nos valores de leucócitos entre os dois grupos ($p= 0,18$). Da mesma forma, pacientes com glicemia acima de 126mg% não mostraram diferença significativa com aqueles com valores entre 110 e 126mg%.

Para a hipertensão arterial, também foi altamente significativa a diferença ($p < 0,0005$) na contagem de leucócitos entre os pacientes hipertensos (média = 7439) e os normotensos (média= 6371), assim como a medida da cintura teve uma correlação positiva ($p=0,041$), os indivíduos com cintura acima de 102cm para os homens e 89cm para as mulheres tiveram níveis de leucócitos superiores (média = 7233) aos com medida da cintura abaixo destes valores (media = 6524), embora se evidencia que a amostra analisada, por tratar-se apenas de pacientes com sobrepeso ou obesidade, apresenta um baixo número de indivíduos com cintura abaixo dos valores de corte.

Para os níveis de colesterol HDL, os indivíduos com colesterol HDL igual ou menor que 50mg% apresentaram os maiores valores da mediana, da média, do desvio padrão e do coeficiente de variação do número de leucócitos em relação aos indivíduos com HDL acima de 50mg%, com cerca de 500 leucócitos a mais, em média. Entretanto o teste t não é conclusivo a respeito das diferenças entre os dois grupos de pacientes ($p=0,057$).

A contagem de leucócitos, um marcador inflamatório de fácil detecção, tem sido correlacionado com uma série de componentes da síndrome de resistência insulínica, neste presente estudo não foi encontrada diferença estatística apenas para a variável HDL, entretanto, os autores não encon-

traram explicação para tal fato. Outros estudos têm demonstrado que as taxas elevadas de leucócitos têm valor preditivo positivo para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, correlacionando-se com espessamento da camada íntima das artérias carótida e femoral sendo preditores do infarto agudo do miocárdio^{24,25}.

CONCLUSÃO

A contagem de leucócitos tem uma correlação positiva com a presença da Síndrome Metabólica, conforme vem sendo demonstrado em diversos outros estudos. Com base nestes achados podemos considerar que uma taxa elevada de leucócitos, de forma repetida e persistente, em indivíduos aparentemente hígidos; obesos, com sobrepeso ou até mesmo com IMC normal, pode ser sugerir a presença de graus variados de resistência insulínica e de um maior risco de doença cardiovascular. Seria, portanto interessante que este achado, de fácil acesso através de um simples hemograma, fosse considerado como um possível fator de risco; e utilizado no sentido de reforçar a necessidade de intervenção nestes indivíduos, através de mudanças no estilo de vida e outras medidas clássicas na redução dos fatores de risco.

Referências

1. FESTAA; D'AGOSTINO R et al. Chronic subclinical inflammation as part of the Insulin Resistance Syndrome. *Circulation*. 2001; 4: 42-47.
2. RIDKER PM., CUSHMAN M., STAMPFER et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *NEJM*. 1997; 336:973-979.
3. DAS UN. Obesity, Metabolic Syndrome X and inflammation. *Nutrition* 2002; 18:430-432.
4. DAS UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17:953.
5. FACCHINI F, HOLLENBECK CB, CHEN YN, REAVEN GM. Demonstration of a relationship between white blood cell count, insulin resistance, and several risk factors for coronary heart disease in women. *J Intern. Med* 1992; 232:267-272.
6. CAMPOS SP, BAUMAN H. Insulin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute-phase plasma protein genes. *Mol Cell Biol*. 1992; 12:1789-1797.
7. DUNCAN B. B, SCHMIDT M.I, CHAMBERS L. E., et al. Fibrinogen, other putative markers of inflammation, and weight gain in middle-aged adults – The ARIC Study. *Obesity Research* 2000; 4:279-286.
8. PRATLEY R, WILSON C, BOGARDUS C. Relation of white blood cell count to obesity and insulin resistance: effect of race and gender. *Obesity Research* 1995; 3:563-571.
9. ROSS R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *NEJM*. 1999; 340:115-126.
10. Diabetes mellitus: REPORT OF A WHO STUDY GROUP. GENEVA, SWITZERLAND: **World and Health Organization**; 1985.
11. PICKUP JC; CROOK MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*. 1998; 41:1241-1248.
12. DUNCAN B. B, SCHMIDT M.I, SHARRET AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk Communities study): a cohort study. *Lancet*. 1999; 353:1649-1652.
13. FRIEDMAN GD, KLATSKY AL, SIEGELAUB AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *NEJM*. 1974; 290:1275-1278.
14. KANNEL WB, ANDERSON K, WILSON PWF. White blood cell count and cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *JAMA* 1992; 257:1253-1256.
15. THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL OF THE DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. **NIH Publication**. May 2001.
16. REAVEN GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
17. www.diabetes.org.br/diabetes/atividade/sm_critdefinicao.php Acessado em 2005
18. YARNELL JWG, BAKER IA, SWEETNAM PA. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease: The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation*. 1999; 83:836-844.
19. FORD ES. The metabolic syndrome C - reactive protein, fibrinogen and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003; 168:351-358.
20. FRÖHLICH M, IMHOF A, BERG G, et al. Association between C-reactive Protein and features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2000; 23:1835-1839.
21. FRIEDMAN GD, TEKAWAI, GRIMM RH, MANOLIO T, SHANNON SG, SIDNEY S. The leukocyte count: correlates and relationship to coronary risk factors: The CARDIA study. *Int. J Epidemiology* 1990; 19:889-893.
22. VOZAROVA B, TATARANNI PA, WEYER C, et al. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000; 51:455-461.
23. NIETO FJ, SZKLO M, FOLSOM AR, ROCK R, MERCURY M. Leukocyte count correlates in middle-aged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Epidemiol* 1992; 136:525-537.
24. KURKTSCHIEV TT et al. Leukocyte count and fibrinogen are associated with carotid and femoral intima-media thickness in a risk population for diabetes. *Cardiovascular Research* 2002; 56:277-283.

Recebido em 08-08-2005

Revisado em 23-08-2005

Aceito em 30-08-2005

ARTIGO ORIGINAL

PESQUISA DE FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR EM UMA POPULAÇÃO SAUDÁVEL DE ESTUDANTES DE MEDICINA

PÉRSIO RAMON STOBBE¹
GABRIELA CAROLINA DE MIRA¹
SILVIANE PELLEGRINELLO¹
SHEYLA SANTOS QUELLE ALONSO¹
ANDRÉ F PICCOLOMINI²
CAROLINE FERNANDA L MARTINS¹
ALEXANDRE K J MOUSFI³
SÉRGIO MOTTA SILVA JR³

Descritores: Doença Cardiovascular, Dislipidemia, Fatores de risco
Key words: Cardiovascular Disease, Dyslipidaemia, Risk Factor

Resumo

Objetivo: detectar precocemente marcadores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular em uma população jovem e saudável.

Material e métodos: foram analisados 99 estudantes da FEPAR (Faculdade Evangélica do Paraná), do primeiro ao quinto ano, onde foram feitas medidas da pressão arterial, altura, peso, dosado o perfil lipídico, e interrogados, através de questionário, sobre fatores de risco cardiovascular. Resultados: foram encontradas diferenças significativas no LDL e da relação colesterol total/HDL em jovens com história familiar de dislipidemia ($p=0,0001$). **Conclusão:** apesar do grupo estudado apresentar lipidograma com padrões normais de acordo com o NCEP-ATP III propõe-se um seguimento mais rigoroso da população com fatores de risco. **Endocrinol. diabetes clín. exp 2005;4: 450 - 451.**

Abstract

Objective: To detect early the risk markers for developed of cardiovascular disease at a young and healthy population.

Methods and Patients: There were analysed 99 brasilian medicine students from FEPAR (Faculdade Evangélica do Paraná), from first to fifth year, wich were measure artherial pressure, tallness, weight, seric levels of total and lipoproteins cholesterol and triglycerides, and questionaded about cardiovascular risk factors.

Results: There were founded significative differences on LDL and total cholesterol/HDL relation in youth with familial history of dislipidaemia ($p = 0,0001$).

Conclusion: Although the studied group to submit normal levels of lipids, according NCEP – ATP III, the authors propose a follow up more accurate of the risk factors these population.

Endocrinol. diabetes clín. exp 2005; 4: 450 - 451.

INTRODUÇÃO

O infarto do miocárdio, o acidente vascular cerebral e outras doenças vasculares são causas freqüentes de morte prematura, além de serem responsáveis por invalidez e diminuição da qualidade de vida. A hipercolesterolemia é fator de risco indiscutível da lesão endotelial insidiosa de início precoce, demonstrada pelo estudo Pathobiological Determinants of Atherosclerosis (PDAY)¹ que comprovou, através de necropsia, a presença de aterosclerose em jovens (15-34 anos), que foram a óbito por eventos não cardiovasculares. Nesse grupo, a lesão da íntima apareceu em toda a artéria aorta e, em mais da metade dos casos, na coronária direita do grupo mais jovem

(15-19 anos), e aumentou em prevalência e em extensão, comparada ao grupo de maior idade (30-34 anos), concluindo que, a aterosclerose inicia na juventude e aumenta rapidamente em prevalência e extensão com o passar dos anos. Além da dislipidemia, a obesidade, o sedentarismo e o fumo também são marcadores importantes de risco durante a juventude.

A relação entre os fatores de risco citados e doença cardiovascular (DCV) em pacientes de meia idade e idosos já está bem estabelecida³, no entanto, a exposição a esses riscos durante a infância e a adolescência tem sido cada vez mais associada ao desenvolvimento de aterosclerose na idade adulta³. Portanto, este estudo tem como finalidade, a detecção precoce de marcadores de risco para o desenvolvimento de DVC em uma população jovem e saudável^{1,3,4}.

OBJETIVO

Detectar, precocemente, marcadores de risco para o desenvolvimento de DCV em uma população jovem e saudável, a fim de adotar mudanças no estilo de vida e tratamento precoce para prevenir primordialmente o desenvolvimento de aterosclerose.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliados 99 estudantes de medicina da FEPAR-Faculdade Evangélica do Paraná (1^o- 5^o anos). Destes, 58 eram masculinos e, 41 femininos, com média de idade de 21,2 anos. Os fatores de risco pesquisados foram: história familiar (DCV antes dos 55 anos, obesidade, dislipidemia e diabetes melito (DM)), tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas (freqüência semanal) e sedentarismo. Foram dosados, colesterol total (CT), HDL, triglicerídeos (TG) e, após, calculado o LDL (pela fórmula de Friedwald) e a relação CT/HDL.

RESULTADOS

O IMC encontrado estava entre 20-25 Kg/m². A pressão arterial sistólica foi de 115 ± 14 mmHg e, a diastólica de 74 ± 9,9 mmHg. Foram encontrados 59,8% de sedentários, 85,5% não tabagistas, 41,4% fazendo uso de bebidas alcoólicas duas ou mais vezes por semana, 81,5% não tendo história familiar DCV, e 53,2%, 35,3% e 38,1% referindo história familiar de obesidade, DM e dislipidemia, respectivamente. Os valores encontrados foram, conforme tabela 1, de: TG: 121 ± 25,1 mg/dL, CT:182 ± 35,3 mg/dL, HDL: 47,8± 7,0 mg/dL, relação CT/HDL:3,91 ± 1,03 mg/dL, LDL: 109,3 ± 37,5 mg/dL. Correlacionando-se as variáveis, observou-se diferença significativa do LDL e da relação CT/HDL apenas em jovens com história familiar de dislipidemia ($p= 0,0001$), conforme apresentado na tabela 1.

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

²School of Dietetics and Human Nutrition McGill University-Montreal-Canadá

³Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba-HUEC

E-mail: ramonstobbe@bol.com.br

Tabela 1 Resultados

	N	Méda	Mínimo	Máximo	Des.Pad.
PAS	88	115,15	90	180	14,28
PAID	88	74,77	50	110	9,90
TRIGL	88	121,15	78	203	25,16
COLEST	88	162,75	107	269	35,31
HDL	88	47,82	38	92	7,04
COLHDL	88	3,91	1,73	6,71	1,03
LDL	88	109,31	22	200	37,58
LDLC	88	114,735	34,6667	203,500	36,5075

Tabela 2 Dislipidemia na família relacionado ao perfil lipídico na população estudada

	Méda	Méda		N	N	DP	DP
	GRUPO 1	GRUPO 2	p	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 1	GRUPO 2
TRIGL	115,0741	122,7778	0,18688	27	36	28,41577	20,81635
COLEST	172,0741	190,3333	0,57233	27	36	28,42118	37,09987
HDL	49,4815	46,8611	0,52539	27	36	9,43549	4,67304
COLHDL	3,5856	4,1139	0,94558	27	36	93107	98081
LDL	96,0370	118,9444	0,13530	27	36	32,69025	37,24893
LDLC	103,4136	123,0093	0,29842	27	36	30,47997	37,37544

Grupo 1: história familiar negativa para dislipidemia
 Grupo 2: história familiar positiva para dislipidemia

DISCUSSÃO

Estudos como o *Bogalusa Heart Study*² e o *PDAY*¹, têm demonstrado que o processo aterosclerótico inicia-se em crianças com colesterol acima dos níveis compatíveis para a idade. A hipercolesterolemia apresenta correlação familiar, além de ter componente genético e ambiental. Geralmente, tanto o colesterol, quanto os outros fatores de risco cardiovasculares persistem da infância para a idade adulta^{1,2,3,4}.

Os níveis de LDL estão associados com a espessura da íntima média da carótida². Baseado no fato do seguimento de uma coorte, no *Bogalusa Heart Study*, de setembro de 1973 a dezembro de 1996, a análise seriada dos níveis de LDL e medidas da espessura da íntima média da aorta, mostrou que o nível de LDL na infância era um preditor da espessura da íntima média na idade adulta, sugerindo que a exposição precoce a este fator induz mudança nas artérias, que contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose³. O fato de a história familiar de dislipidemia ter uma forte associação com os níveis de colesterol^{5,6}, demonstra a relevância dos dados encontrados em nosso estudo. A história familiar de dislipidemia, conforme observado na população de jovens estudada, se correlacionou com níveis maiores de LDL e relação CT/HDL, mostrando que esta população possui um risco relativo maior para doença arterial coronariana do que aqueles sem história familiar⁶. Isto foi baseado no fato de existir uma relação log linear entre os níveis de colesterol e doença arterial coronariana, pois de acordo com *Grundy et al.*⁷ para cada mudança no LDL de 30 mg/dl, o risco relativo aumenta em cerca de 30%.

Não houve, no presente estudo, diferença estatisticamente significativa no perfil lipídico dos jovens quando relacionados a outros fatores de risco pesquisados. Este fato, porém, não os tornam menos importantes, uma vez que a história de DCV dos pais é um fator de risco independente, preditor de eventos cardiovasculares em adultos de meia idade⁸. O encontro de níveis mais altos de colesterol na população de jovens com história familiar de dislipidemia sugere que medidas precoces devam ser adotadas¹⁰. Provavelmente a ausência de casos relatados de eventos vasculares entre os familiares portadores de dislipidemia seja pelo fato de serem, ainda, indivíduos jovens.

A DCV é rara em adultos jovens, exceto naqueles com severos fatores de risco, como por exemplo, hipercolesterolemia familiar (principalmente a homozigótica)^{1,9}, tabagistas pesados ou diabéticos. Mesmo sabendo que a DCV é relativamente rara em jovens, a aterosclerose das coronárias, em seu estágio precoce, pode progredir

rapidamente, correlacionando-se com os maiores fatores de risco^{1,2,3,4,10}. Estudos prospectivos mostram que elevado nível de colesterol sérico detectado em adulto jovem prediz uma alta taxa de DCV prematura em adultos de meia idade⁹. Assim, a identificação de fatores de risco em adultos jovens é uma importante maneira de prevenção de eventos cardiovasculares.

Detectando-se os níveis elevados de LDL precocemente e intervindo adequadamente por meio de mudanças de estilo de vida tem-se a oportunidade de retardar ou, até mesmo, prevenir a instalação da DCV. De maneira simples, o paciente com fatores de risco deveria ser orientado a manter uma dieta saudável, com restrição de gordura, associada à atividade física regular^{9,10}.

Particular atenção deve ser dada aos homens jovens que fumam e têm um LDL alto (160-189 mg/dl); eles são candidatos ao tratamento com drogas específicas, para diminuir os níveis séricos de LDL^{9,10}. Aqueles com forma genética severa de hipercolesterolemia podem necessitar da combinação de drogas^{8,10}. Para os jovens, cuja mudança de estilo de vida não tenha sido eficaz na redução do LDL, drogas, como os sequestrantes de sais biliares, são a primeira escolha, reservando as estatinas para uma segunda opção⁹.

CONCLUSÃO

Apesar do grupo estudado apresentar lipidograma compatível com padrões normais de acordo com o NCEP (National Cholesterol Education Program) Panel III, encontramos correlação significativa de níveis mais altos de LDL e relação CT/HDL nos jovens com história familiar de dislipidemia. Considerando os resultados encontrados, propõe-se um seguimento mais rigoroso desta população com fatores de risco. A análise desses fatores em uma população jovem torna possível o planejamento de estratégias em medicina preventiva e educacional.

Referências

- 1- STRONG J, ET AL. Prevalence and Extent of Atherosclerosis in Adolescents and Young Adults Implications for Preventions From the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999; 281: 727-735.
- 2- NEWMAN WP III, FREEDMAN DS, VOORSAW, ET AL. Relationship of serum lipoprotein in levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 128-144.
- 3- ORENA, VOS LE, UITERWAAL CSPM, GROBBEE DE, BOTS ML. Cardiovascular Risk Factors and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Young Adults. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1787-1792.
- 4- RAITAKARI OT, JUONALA M, KAHONEM M, ET AL. Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood. *JAMA* 2003; 290: 2277-2283.
- 5- American Diabetes Association: Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents With Diabetes – consensus statement. *Diabetes Care* 2003; 26(7): 2194-2197.
- 6- LLOYD-JONES DM, NAM BH, DAGOSTINO RB, ET AL. Parental Cardiovascular Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Middle-Aged Adults. *JAMA* 2004; 291: 2204-2211.
- 7- GRUNDY SM, CLEEMAN JI, MERZ NB, ET AL. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *JACC* 2004; 44(3): 720-732.
- 8- Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383.
- 9- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
- 10- SMILDE TJ, VAN WILSSEN S, WOLLERSHEM H, ET AL. Effect of Aggressive versus Conventional Lipid Lowering on Atherosclerosis Progression in Familial Hypercholesterolaemia (ASAP). *Lancet* 2001; 357: 577-581.

- 01** Serão publicados artigos originais, notas prévias, relatórios, artigos de revisão e de atualização em, língua portuguesa ou inglesa, devendo a ortografia portuguesa seguir a oficial. Poderão ser republicados artigos em condições especiais.
- 02** Os trabalhos em língua portuguesa devem vir acompanhados, pelo menos, por um título, unitermos e um resumo em língua inglesa para fins de cadastramento internacional. Resumos em outras línguas poderão ser anexados também, a critério do autor.
- 03** Os trabalhos recebidos pelo Editor serão analisados com a Assessoria do Conselho Editorial. Pequenas alterações de "copy desk" poderão ser efetivadas com a finalidade de padronizar os artigos, sem importarem em mudanças substanciais em relação ao texto original.
- 04** Os trabalhos devem ser encaminhados em disquetes e em duas vias impressas. O texto deve vir digitado em laudas contendo de 20 a 24 linhas e linhas com 70 a 75 espaços, com o objetivo de permitir à diagramação o cálculo do espaço necessário para cada artigo.
O processador de texto utilizado deve ser qualquer programa compatível com Windows (Word, Write etc.). Deve ser assinalado no disquete qual o programa empregado e o nome do arquivo correspondente ao trabalho.
- 05** O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:
- a) título (com tradução para o inglês);
 - b) nome completo dos autores;
 - c) citação do local (endereço completo) onde fora realizado o trabalho;
 - d) títulos completos dos autores;
 - e) unitermos (ou "palavras-chave") em português e inglês;
 - f) resumo do trabalho em português, sem exceder um limite de 250 palavras;
 - g) introdução;
 - h) material ou casuística e método ou descrição do caso;
 - i) resultados;
 - j) discussão e/ou comentários (quando couber);
 - l) conclusões (quando couber);
 - m) summary (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo, não excedendo 250 palavras;
 - n) referências bibliográficas (como citados a seguir no item 08) em ordem alfabética;
 - o) as ilustrações anexas devem seguir regulamentação apropriada, descrita no item 07.
- 06** Caberá ao Editor julgar textos demasiadamente longos, suprimindo - na medida do possível e sem cortar trechos essenciais à compreensão - termos, frases e parágrafos dispensáveis ao correto entendimento do assunto. O mesmo se aplica às tabelas excessivamente extensas, que possam ser consideradas parcial ou totalmente dispensáveis.
Em trabalhos prospectivos, envolvendo seres humanos, é considerada fundamental a aprovação prévia por um Comitê de Ética, devendo o trabalho seguir as recomendações da Declaração de Helsinki. Os pacientes devem ter concordado com sua participação no estudo.
- 07** Ilustrações: constam de figuras e gráficos, referidos em números arábicos (exemplo: Fig. 3, Gráfico 7), sob a forma de desenhos a nanquim, fotografias ou traçados (ECG etc.). Quando possível deverão ser enviadas em forma original. Somente serão aceitas as ilustrações que permitirem boa reprodução. Não devem ser coladas no meio do texto do artigo e sim em folhas anexas com as respectivas legendas datilografadas na parte inferior da mesma (uma folha para cada ilustração). Deve tomar-se o cuidado de numerar cada ilustração no verso da mesma e indicar o correto lugar onde deve ser inserta. Tabelas e quadros serão referidos em números arábicos, constando sempre o respectivo título, de maneira precisa. As tabelas e quadros dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. As unidades utilizadas para exprimir os resultados (m, g, g/100, ml etc.) figurarão no alto de cada coluna. Caberá ao Editor julgar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.), suprimindo as redundantes.
- 08** As referências bibliográficas devem seguir a ordem alfabética ou a ordem de aparecimento no texto. Constarão delas todos os autores citados no texto. Devem conter: nome do autor (inclusive de todos os colaboradores), título do trabalho, nome da revista abreviado de acordo com os critérios da World List of Scientific Periodicals (Butenwoths, Londres, 4ª edição, 1963-65), seguindo-se o número do volume, páginas inicial e final e ano. Quando se tratar de livro, deverão ser indicados o autor, título do livro (em itálico ou negrito), tradutor, firma editora, cidade em que foi publicado, volume, número da edição, ano de impressão, páginas inicial e final. Em se tratando de capítulo de livro, devem constar: nome do autor do capítulo, título do capítulo, seguido da palavra latina *in*, nome do autor da obra, título do livro e demais indicações referidas acima.
Exemplo de citação de trabalho publicado livro:
SKARE, T.L **Reumatologia**: Princípios e Práticas Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999; 260-262
Capítulo de Livro: RUCH, T.C. Somatic Sensation. In RUCH T.C et al **Neurophysiology**. Philadelphia Saunders 1963 ;330-332
Artigo de Periódico: GRUESSNER R.W.G, SUTHERLAND D.E.R, NAJARIAN J.S, et al. Solitary pancreas transplantation for non uremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. **Transplantation** 1997; 64: 1572-77.
- 09** Os nomes de medicamentos citados no texto (nomes de fantasia, oficiais, patenteados, químicos e siglas de pesquisa) devem obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde, segundo normas resumidas por KOROLKOVAS, A. - Nomenclatura Editorial Normativa - Nomes de fármacos (Drug Nomenclature). Rev. Bras. Clin. Terap. 5: 1976 (fevereiro).
- 10** Os autores receberão dez exemplares da edição em que seu trabalho foi publicado (a título de separatas), que lhe serão enviados diretamente ao local em que o trabalho fora realizado. Separatas deverão ser encomendadas e previamente combinadas com a Direção Comercial.
- 11** Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor.
Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho. O conteúdo dos artigos é de responsabilidade dos autores. Deverá ser sempre indicada a fonte obtida de recursos.
- 12** Será dada prioridade absoluta na publicação dos artigos e/ou notas que versarem sobre assuntos direta ou indiretamente relacionados à finalidade básica da **Revista Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental**.