



Revista HCPA



REVISTA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE E
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

VOLUME 23 (1/2)

NÚMERO 1

EDITORIAL

Em tempos de mudança enfrentamos uma plethora de artigos
enviados 03
EDUARDO PANDOLFI PASSOS

Serviço de Endocrinologia - 25 anos: da assistência e ensino
à pesquisa..... 04
JORGE LUIZ GROSS

ARTIGOS ORIGINAIS

Complicações Crônicas do Diabetes Melito Tipo 2: Prevalência
e Fatores de Risco 06
RAFAEL SELBACH SCHEFFEL, DESIRÊ BORTOLANZA,
CRISTIANE SEGANFREDO WEBER, LUCIANA ABARNO DA
COSTA, LUÍS HENRIQUE CANANI, KÁTIA GONÇALVES
DOS SANTOS, DAISY CRISPIM, ISRAEL ROISENBERG,
HUGO ROBERTO KURTZ LISBÓA, GLAUCIA SARTURI
TRES, BALDUÍNO TSCHIEDEL, JORGE LUIZ GROSS

Resultados do Tratamento do Nanismo Hipofisário no Hospital
de Clínicas de Porto Alegre 12
LISSANDRA PEDROSO DA SILVA; FABIANE PIENIS
CALLEGARO; ÊNIO SILVEIRO DO CANTO; REGINA,
HELENA ELNECAVE

O proto-oncogene ras no Bócio Multinodular 15
LENARA GOLBERT, JOÃO HENRIQUE GODINHO
KOLLING, ALINE HATZEMBERGER LEITÃO, MIRELLE
POSSER, RAFAEL LOBATO, ANA LUIZA MAIA

Implicações Clínicas do Diagnóstico Molecular no Manejo
do Carcinoma Medular de Tireóide Hereditário 20
MARCIA KHALED PUÑALES, JORGE LUIZ GROSS,
ANA LUIZA MAIA

Associação entre hiperinsulinemia e níveis de androgênios 27
endógenos em mulheres na peri e pós-menopausa
MARIA AUGUSTA MATURANA, POLI MARA SPRITZER

Mecanismos moleculares no hirsutismo: expressão gênica de
enzimas do metabolismo androgênico no folículo piloso e
associação com o diagnóstico etiológico 35
ISABEL O OLIVEIRA, ANGELA D'AVILA, ILMA S. BRUM,
POLI MARA SPRITZER

ARTIGOS ESPECIAIS

Diabete melito: diagnóstico, classificação e avaliação do
controle glicêmico 41
JORGE L. GROSS, SANDRA P. SILVEIRO, JOÍZA L.
CAMARGO, ÂNGELA J. REICHEL, MIRELA J. DE
AZEVEDO

Tratamento medicamentoso oral da hiperglicemia no diabete
melito tipo 2 52
SANDRA P. SILVEIRO, CRISTIANE LEITÃO, ARIANE
COESTER, JORGE L. GROSS

Conduta Terapêutica na Hipertensão Arterial, nas
Dislipidemias e na Obesidade em Pacientes Diabéticos ... 62
JORGE L. GROSS, TICIANA C. RODRIGUES

Avaliação das Complicações Crônicas Relacionadas ao Diabete
Melito..... 70
MIRELA JOBIM DE AZEVEDO, THEMIS ZELMANOVITZ,
MARIA CRISTINA BOELTER, LUCIANA COSTA,
SANDRA PINHO SILVEIRO, JORGE LUIZ GROSS

Alterações Estruturais e Funcionais na Nefropatia Diabética
e relação entre a estrutura glomerular e a função renal 80
MARIA LUIZA AVANCINI CARAMORI

Novos Aspectos do Tratamento da Doença de Graves..... 88
VÂNIA ARAÚJO ANDRADE, JORGE LUIZ GROSS,
ANA LUIZA MAIA

Diagnóstico e Manejo dos Incidentalomas Adrenais 96
ELECI VAZ E MAURO ANTONIO CZEPIELEWSKI

Baixa Estatura: Investigação Diagnóstica e Detecção da
Deficiência de Hormônio do Crescimento 106
LEILA PEDROSO DE PAULA, VANESSA ZEN, RAFAEL B.
MORAES, CAROLINA MOSER, CATERINE Z.
FERNANDES, NEUSA RIERA, ARTUR BOSCHI E MAURO
ANTONIO CZEPIELEWSKI

**RESUMOS DAS DEFESAS TESES/
DISSERTAÇÕES 2002: PPG ENDOCRINOLOGIA**..... 113

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO 119

GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION..... 125

ÍNDICE REMISSIVO 130

Revista HCPA - Volume 23(1/2) - Março/Junho 2003

International Standard Serial Numbering (ISSN) 0101-5575
Registrada no Cartório do Registro Especial de Porto Alegre sob n. 195 no livro B, n. 2
Indexada no LILACS e na Excerpta Médica

A correspondência deve ser encaminhada para: Editor da Revista HCPA - Largo Eduardo Zaccaro Faraco - Rua Ramiro Barcelos, 2350 - Sala 177
90035-003 - Porto Alegre, RS - Tel. +55-51-3332.6840 - www.fundacaomedica.org.br

**REVISTA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS
DE PORTO ALEGRE e
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

*Este periódico é um órgão de divulgação científica e tecnológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
área hospitalar e de saúde pública para a Faculdade de Medicina e
a Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.*

A Revista HCPA é PRODUZIDA E DISTRIBUÍDA SOB A RESPONSABILIDADE DA FUNDAÇÃO MÉDICA.

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Presidente:
Prof. SÉRGIO CARLOS EDUARDO PINTO
MACHADO

Vice-Presidente Médico:
Prof. MOACIR ASSEIN ARUS

Vice-Presidente Administrativo:
Prof. CARLOS ALBERTO PROMPT

Coordenadora do Grupo de Pesquisa e Pós-
Graduação
Profa. THEMIS REVERBEL DA SILVEIRA

Coordenadora do Grupo de Enfermagem:
Profa. MARIA DA GRAÇA CROSSETTI

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
DO SUL**

Reitora:
Profa. WRANA MARIA PANIZZI

**FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
DO SUL**

Diretor:
Prof. WALDOMIRO CARLOS MANFROI

**ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
DO SUL**

Diretora:
Profa. IDA DE FREITAS XAVIER

Editor:
Prof. Eduardo Pandolfi Passos

Editores Associados:
Prof. Luiz Rohde
Profa. Newra T. Rotta
Prof. Fernando Freitas
Prof. Sérgio Barros

Conselho Editorial:
Prof. Carlos Alberto Prompt
Prof. Cléber Dario Pinto Kruehl
Prof. Elvino Barros
Profa. Ida Freitas Xavier
Prof. Jefferson Pedro Piva

Prof. João Pedro Marques Pereira
Prof. Jorge Pinto Ribeiro
Prof. José Antônio de Azevedo Magalhães
Prof. José Roberto Goldim
Prof. Luiz Fernando Jobim
Prof. Luiz Lavinsky
Prof. Luiz Roberto Marczyk
Profa. Maria da Graça Crossetti
Profa. Maria Isabel Albano Edelweiss
Profa. Mirela Jobim de Azevedo
Profa. Nadine Clausell
Prof. Paulo Silva Belmonte de Abreu
Prof. Pedro Gus
Prof. Renato Procyanoy
Prof. Roberto Ceratti Manfro
Prof. Roberto Giugliani
Prof. Rogério Friedman
Prof. Sady Selaimen Costa
Prof. Sérgio Carlos Eduardo Pinto Machado
Prof. Sérgio Martins-Costa
Prof. Sérgio Menna-Barreto
Prof. Sérgio Pinto Ribeiro
Profa. Silvia Regina Rios Vieira
Profa. Themis Reverbel da Silveira
Prof. Walter José Koff

Coordenadora do GPPG
Profa. Themis Reverbel da Silveira

Secretária:
Elaine Reisdorfer

Editores Anteriores:
Prof. Nilo Galvão - 1981 a 1985
Prof. Sérgio Menna Barreto - 1986 a 1992
Prof. Luiz Lavinsky - 1993 a 1996

Impressão:
Calábria Artes Gráficas

Editoração:
Contexto Marketing Editorial

Consultoria Editorial:
Scientific Linguagem

Indexação / Índice:
Romilda A. Teofano

© HCPA

Revista HCPA - Volume 23(1/2) - Março/Junho0 2003
International Standard Serial Numbering (ISSN) 0101-5575
Registrada no Cartório do Registro Especial de Porto Alegre sob n° 195 no livro B, n. 2
Indexada no LILACS e na Excerpta Médica

A correspondência deve ser encaminhada para: Editor da Revista HCPA - Largo Eduardo Zaccaro Faraco - Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-003 - Porto Alegre, RS - Tel. +55-51-3332 6840 - www.hcpa.ufrgs.br/revista



HOSPITAL DE
CLÍNICAS

Revista HCPA



Fundação Médica

REVISTA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Editorial

MUDANDO CONTINUAMENTE E AGREGANDO PARA CRESCER

Em tempos de mudança enfrentamos uma plethora de artigos enviados e a possibilidade cada vez maior de termos a divulgação de nossa produção.

Acrescentamos novas sessões onde estão contemplados resumos de teses bem como resumos de artigos publicados em revistas internacionais de autores locais. Reconhecendo a necessidade de publicação em revistas internacionais por parte de nossos pesquisadores promovemos veiculação destes artigos para nosso conhecimento.

A resposta do Serviço de Endocrinologia demonstra a imensa possibilidade que nossos Serviços tem de poder divulgar suas pesquisas e ao mesmo tempo promover educação continuada.

Estes dois números fazem parte da iniciativa anterior de ter assuntos de fundo para revista.

Sem dúvida estamos fazendo com um dos grupos mais produtivos e representativos da nossa pesquisa sendo um exemplo para todos que querem crescer cientificamente.

Continuamos com a publicação de artigos gerais, além dos resumos de teses e dos artigos publicados no exterior, fazendo com que cada professor sinta-se responsável pela qualidade de nossa revista.

Portanto, temos o dever de encaminhar os trabalhos para que possamos desfrutar deste conhecimento gerado e estarmos orgulhosos de nossa publicação internacional e das teses orientadas.

Eduardo Pandolfi Passos

Editorial

Este número da revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre é de responsabilidade do Serviço de Endocrinologia. Procurou-se apresentar artigos que refletissem as atividades desenvolvidas ao longo dos últimos 25 anos. Desde o início, os professores do Serviço têm implementado protocolos de assistência voltados para os problemas considerados os mais importantes pela sua elevada prevalência e relevância clínica. Assim, foram criadas rotinas para o atendimento da cetoacidose diabética e iniciou-se também uma avaliação sistemática das complicações crônicas do diabetes. Isto motivou a criação de linhas de pesquisa específicas que foram desenvolvidas persistentemente ao longo destes anos e culminaram na publicação de vários trabalhos originais em revistas internacionais. Neste número, um trabalho desenvolvido por alunos de iniciação científica descreve a prevalência atual dessas complicações, e observa-se uma redução significativa em relação aos estudos iniciais, traduzindo as melhores condições de diagnóstico e tratamento. É apresentada também uma análise da relação entre a estrutura glomerular e a função renal em pacientes diabéticos, na tentativa de identificar os marcadores precoces do comprometimento renal no diabetes.

Os novos conceitos de diagnóstico do diabetes melito e das alterações da homeostase glicêmica, assim como as novas modalidades de tratamento da hiperglicemia e das co-morbidades freqüentemente associadas nos pacientes com diabetes melito tipo 2 – hipertensão arterial, obesidade e dislipidemia – são também apresentados em artigos de revisão.

As doenças da tireóide representam as endocrinopatias mais freqüentes e portanto, também foram contempladas. O nosso grupo vem se dedicando a responder perguntas encontradas freqüentemente na prática clínica e ainda não respondidas satisfatoriamente. O hipertireoidismo por doença de Graves é uma das doenças de tireóide mais importantes, tanto pela sua freqüência elevada, como pela morbi-mortalidade associada. O tratamento usualmente praticado baseia-se na administração de medicamentos anti-tireoideanos por um tempo prolongado de 1 a 2 anos. Idealizou-se um tratamento simplificado que consiste na administração de uma dose única de iodo radioativo. Esta proposta é apresentada neste número, tendo sido analisada em um estudo clínico randomizado controlado que resultou em publicações em revistas conceituadas e obteve grande aceitação na literatura internacional. A introdução de técnicas de Biologia Molecular em nosso laboratório a partir de 1996 permitiu que fossem estudados aspectos relacionados à possível transformação maligna dos bócios assim como a detecção precoce do carcinoma medular de tireóide hereditário.

A partir de 1988, o Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre passou a ser o centro de referência para a distribuição de hormônio do crescimento às crianças portadoras de deficiência deste hormônio. Estão incluídos artigos que analisam os procedimentos diagnósticos envolvidos na avaliação da baixa estatura, como também a experiência do tratamento e acompanhamento da coorte de crianças com deficiência de hormônio de crescimento tratados em nosso Hospital.

O emprego amplo dos métodos de imagens favoreceu a detecção de alterações morfológicas em glândulas endócrinas, denominadas genericamente de incidentalomas. Estes incidentalomas têm sido relatados freqüentemente na glândula adrenal e a sua avaliação precisa, importante para definir a relevância clínica deste achado, é descrita neste número.

Por fim, são apresentados alguns resultados da Unidade de Ginecologia Endócrina, criada em 1989, e que vem se dedicando ao estudo dos problemas endocrinológicos relacionados à mulher, especialmente os aspectos patogênicos, a avaliação e o tratamento dos estados hiperandrogênicos e do climatério. Alternativas práticas para o tratamento do climatério e alterações metabólicas encontradas nesta etapa são comentadas em dois artigos.

Os trabalhos apresentados neste número da Revista do HCPA representam muitos anos de dedicação dos professores do Serviço de Endocrinologia aos princípios acadêmicos da assistência e pesquisa em harmonia com as atividades de ensino de graduação, especialização e pós-graduação. Os alunos de graduação têm sido estimulados a se engajarem ativamente nestes processos. Muitos destes alunos ingressaram em programas de residência e posteriormente seguiram formação acadêmica formal e hoje fazem parte do corpo docente de faculdades de medicina no País e no exterior.

As atividades de pesquisa aqui representadas dependeram fundamentalmente do empenho e da criatividade dos alunos de pós-graduação que transformaram projetos em resultados originais e inovadores. O Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Nutrição e Metabolismo iniciou as suas atividades em 1996 e até o momento já titulóu 22 mestres e 14 doutores de forma crescente e progressiva, conforme apresentado na Figura 1. Todos os egressos do doutorado estão exercendo funções em instituições acadêmicas.

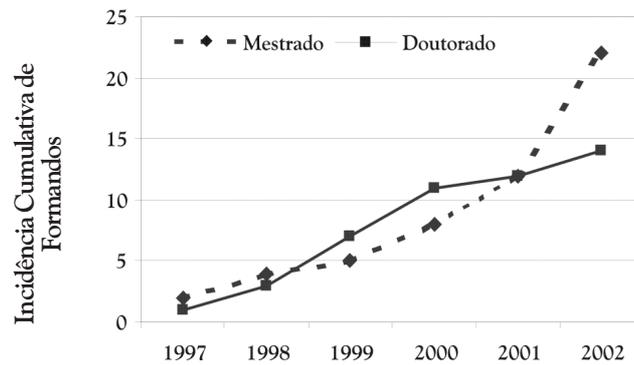


Figura 1. Incidência cumulativa de alunos titulados em nível de Mestrado e Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia.

Todas as dissertações e teses originaram publicações em revistas internacionais relevantes de elevado índice de impacto. Como pode se perceber nas Figuras 2 e 3, o número e a qualidade das publicações vêm aumentando progressivamente e apresenta uma boa correlação com o número de dissertações e teses apresentadas ($R=0,833$, $P=0,04$; $R=0,911$, $P=0,011$, respectivamente).

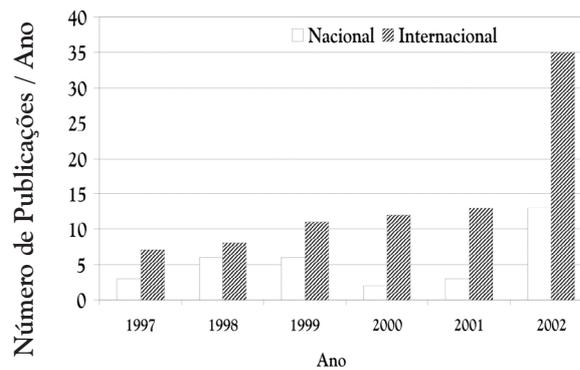


Figura 2.: Número de publicações em revistas nacionais e internacionais.

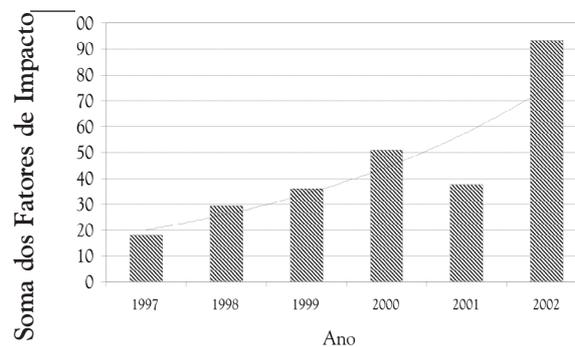


Figura 3. Soma dos fatores de impacto das publicações do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia.

Ao longo destes anos de atividades o Serviço de Endocrinologia tem recebido apoio contínuo da Administração do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que junto com recursos obtidos de agências de fomento à pesquisa – especialmente Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento e Ensino - propiciaram as condições de infra-estrutura e área física ideais para a realização das atividades de ensino e pesquisa existentes.

PREVALÊNCIA DE COMPLICAÇÕES MICRO- E MACROVASCULARES E DE SEUS FATORES DE RISCO EM PACIENTES COM DIABETES MELITO DO TIPO 2 EM ATENDIMENTO AMBULATORIAL

PREVALENCE OF MICRO- AND MACROANGIOPATHIC CHRONIC COMPLICATIONS AND THEIR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN AMBULATORY CARE

Rafael Selbach Scheffel, acadêmico, FAMED/UFRGS, Desirê Bortolanza, acadêmica, FAMED/UFRGS, Cristiane Seganfredo Weber, acadêmica, FAMED/UFRGS, Dra. Luciana Abarno da Costa, HCPA, Dr. Luís Henrique Canani, HCPA, Kátia Gonçalves dos Santos, UFRGS, Daisy Crispim, UFRGS, Dr. Israel Roisenberg, UFRGS, Dr. Hugo Roberto Kurtz Lisbôa, HSVP, Dra. Gláucia Sarturi Tres, HSVP, Dr. Balduino Tschiedel, GHC, Dr. Jorge Luiz Gross, HCPA

RESUMO

Objetivos: O diabetes melito (DM) do tipo 2 está associado ao desenvolvimento de complicações macroangiopáticas [cardiopatia isquêmica (CI), doença vascular periférica (DVP) e acidente vascular cerebral (AVC)] e microangiopáticas [retinopatia diabética (RD), nefropatia diabética (ND) e neuropatia sensitiva distal (NSD)]. Os objetivos deste estudo foram avaliar a prevalência das complicações crônicas em pacientes com DM do tipo 2 e aferir os seus possíveis fatores de risco.

Métodos: Estudo transversal, incluindo 927 pacientes com DM do tipo 2 (42% homens, média de idade: 59 ± 10 anos; duração média do DM do tipo 2: 12 ± 8 anos). A RD foi definida por fundoscopia direta; a CI através do questionário da OMS e/ou alterações eletrocardiográficas e/ou anormalidades perfusionais na cintilografia miocárdica; a NSD por sintomas compatíveis e ausência de sensação ao monofilamento de 10g e/ou ao diapasão; a DVP pela claudicação e ausência de pulsos pediosos; o AVC por seqüelas ou história compatível e a ND pela excreção urinária de albumina ($\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$). A hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi definida pelos níveis pressóricos ($\geq 140/90$ mmHg) e/ou uso de drogas anti-hipertensivas. Foram calculados o índice de massa corporal (IMC, kg/m^2) e a razão cintura-quadril (RCQ).

Resultados: A CI estava presente em 36% e a DVP em 33% dos pacientes. Dentre as complicações microvasculares, 37% tinham doença renal (12% macroalbuminúricos) e 46% RD (15% retinopatia proliferativa). A NSD foi encontrada em 36% dos pacientes. HAS estava presente em 73% dos pacientes. O colesterol estava acima de 200 mg/dl em 64%, enquanto o IMC $> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ em 36%. Vinte e dois por cento dos pacientes eram fumantes atuais e 21% ex-tabagistas.

Conclusão: As complicações crônicas do DM do 2 têm uma alta prevalência nos pacientes ambulatoriais de hospitais gerais. Praticamente todos os pacientes apresentavam pelo menos um fator de risco para doença cardiovascular, o que justifica o seu rastreamento e controle.

Unitermos: diabetes melito, complicações crônicas, fatores de risco.

ABSTRACT

Background: Type 2 diabetes (DM2) has been related to development of macroangiopathic [coronary heart disease (CHD), peripheral vascular disease (PVD) and stroke] and microangiopathic complications [retinopathy, nephropathy, and distal sensory neuropathy (DSN)]. The aims of this study were to analyze the prevalence of complications in DM2 patients and to estimate their associated risk factors.

* Autor Responsável: Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Serviço de Endocrinologia. Rua Ramiro Barcelos 2350 - Prédio 12 - 4º andar 90035-003 - Porto Alegre - RS - Brasil - Fone/fax (51) 3332 5188 - Email: jorgegross@terra.com.br

Methods: Cross-sectional study, including 927 patients with DM2 (42% males, mean age: 59 ± 10 years; mean known duration of DM2: 12 ± 8 years). Retinopathy was identified by direct fundoscopy; CHD by WHO questionnaire and/or abnormal ECG and/or perfusion abnormalities on myocardial scintigraphy; DSN by compatible symptoms and absent sensation on 10 g monofilament and/or tune fork; PVD by the presence of claudication and absent foot pulses, stroke by presence of sequels and history, and nephropathy by urinary albumin excretion rate (\geq 20 mg/min). Hypertension was defined by blood pressure (\geq 140/90 mmHg) and/or use of antihypertensive drugs. Body mass index (BMI, kg/m²) and waist-to-hip ratio (WHR) were calculated.

Results: CHD was present in 36% and PVD in 33%. Among microvascular, 37% had nephropathy (12% with macroalbuminuria); 46% retinopathy (15% proliferative retinopathy). DSN was present in 36%. Seventy three percent of the patients presented arterial hypertension. Cholesterol levels were $>$ 200 mg/dl in 64% and BMI $>$ 30 kg/m² in 36%. Twenty two percent of patients were smokers and 21% ex-smokers.

Conclusion: Diabetic complications are frequent among out patients attending to general hospitals. Almost all patients presented at least one risk factor for cardiovascular disease, what valid the efforts to their identification and adequate control.

Key words: diabetes mellitus, chronic complications, risk factors.

INTRODUÇÃO

O comprometimento aterosclerótico das artérias coronarianas, dos membros inferiores e das cerebrais é comum nos pacientes com diabetes melito (DM) do tipo 2 e constitui a principal causa de morte destes pacientes. Estas complicações macroangiopáticas podem ocorrer mesmo em estágios precoces do DM e se apresentam de forma mais difusa e grave do que em pessoas sem DM (1). Além disso, pacientes com DM podem apresentar problemas de visão (2), doença renal [nefropatia diabética (ND)] (3) e dano neuronal [neuropatia sensitiva distal (NSD)] (4), que são chamadas de complicações microangiopáticas.

A frequência das complicações crônicas do DM do tipo 2 varia de acordo com as populações estudadas. Os pacientes com DM do tipo 2 têm uma propensão 2 a 4 vezes maior de morrer por doença cardíaca em relação a não diabéticos, e 4 vezes mais chance de ter doença vascular periférica (DVP) e acidente vascular cerebral (AVC) (5-10). O DM do tipo 2 também é apontado como uma das principais causas de cegueira entre adultos com idade de 20 a 74 anos (2,11). Em alguns levantamentos, após 15 anos do diagnóstico de DM do tipo 2, a retinopatia diabética (RD) esteve presente em 97% dos usuários de insulina e em 80% dos não usuários (11). A prevalência de ND varia de 10 a 40% (5,12) e a de NSD, de 60 a 70% (4).

Entre os fatores envolvidos na etiologia das complicações crônicas do DM do tipo 2 destacam-se a hiperglicemia, a hipertensão arterial sistêmica, a dislipidemia e o tabagismo (13,15). Além destes, outros fatores de risco não convencionais têm sido descritos: disfunção endotelial, estado pré-trombótico e inflamação (16).

Os objetivos deste estudo foram avaliar a prevalência das complicações crônicas do diabetes em pacientes com DM do tipo 2, em atendimento ambulatorial de três centros médicos do Rio Grande do Sul, e aferir os fatores de risco relacionados com a etiologia destas complicações.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal incluindo 927 pacientes com DM do tipo 2 atendidos ambulatorialmente em três centros médicos do Rio Grande do Sul. Estes centros foram, os Serviços de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA, n = 475), do Grupo Hospitalar Conceição, em Porto Alegre (GHC, n = 229) e do Hospital São Vicente de Paula, em Passo Fundo (HSVP, n = 223). Estes centros fazem parte de um estudo multicêntrico regional iniciado em 2001. O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética local. Os pacientes foram avaliados sistematicamente em relação à presença das seguintes complicações: ND, RD, cardiopatia isquêmica (CI), DVP e AVC. Os pacientes com insuficiência renal crônica (creatinina \geq 2 mg/dl) e aqueles atendidos nas unidades de diálise foram analisados em separado. DM do tipo 2 foi diagnosticado de acordo com as recomendações da OMS – ausência de episódios prévios de cetoacidose diabética, diagnóstico de DM após 35 anos de idade e necessidade de uso de insulina somente após 2 anos de diagnóstico (17).

Os pacientes responderam a um questionário padronizado incluindo idade, tempo de diagnóstico de diabetes, hábito de fumar e medicações em uso. O exame

físico e a avaliação laboratorial foram realizados com a finalidade de avaliar as complicações crônicas e os fatores de riscos para as mesmas. As medidas de peso e altura foram feitas em balança antropométrica, sem sapatos e com roupas leves. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela razão peso (kg) / altura² (m²). A circunferência da cintura (na altura da cicatriz umbilical) e do quadril (parte mais larga) foram medidas e o índice cintura/quadril (ICQ) foi calculado. A pressão arterial sistêmica foi medida duas vezes com intervalo de 10 minutos na posição sentada, no membro superior esquerdo, com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (fases I e V dos ruídos de Korotkoff). A presença de hipertensão foi considerada quando a pressão arterial fosse $\geq 140/90$ mmHg e/ou em uso de drogas anti-hipertensivas. A avaliação da presença de neuropatia foi realizada através da pesquisa de reflexos tendinosos profundos (patelar e aquileu) e avaliação da sensibilidade vibratória (diapasão de 128 ciclos por segundo no hálux) e tátil (monofilamento de 10 g em 3 locais dos pés).

Identificação das complicações microangiopáticas:

A presença de RD foi avaliada através da fundoscopia direta após dilatação pupilar e foi classificada como: 1) sem sinais de RD; 2) RD não-proliferativa (microaneurismas, hemorragia, exsudatos duros); ou 3) RD proliferativa (presença de neovasos e/ou tecido fibroso na cavidade vítrea). A ND foi definida por aumento na excreção urinária de albumina (EUA) na ausência de infecção urinária ou outras anormalidades renais. A ND foi dividida em microalbuminúria (EUA 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$) e macroalbuminúria (EUA $> 200 \mu\text{g}/\text{min}$).

A presença de NSD foi definida por sintomas e ausência de reflexos tendinosos profundos e/ou ausência da sensibilidade vibratória e/ou ao monofilamento nos membros inferiores.

Identificação das complicações macroangiopáticas:

Estas complicações foram avaliadas somente nos centros do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e São Vicente de Paula (n=698). A DVP foi diagnosticada quando da presença de claudicação intermitente [questionário cardiovascular a Organização Mundial da Saúde (OMS) (18)] ou diminuição/ausência de pulsos pediosos ao exame físico. A presença de CI foi baseada na presença de angina ou possível infarto de acordo com questionário cardiovascular da OMS, e/ou presença de alterações eletrocardiográficas (código Minnesota) (19) e/ou presença de anormalidades perfusionais (fixas ou variáveis) no exame de cintilografia miocárdica em repouso e após dipiridamol. A presença de AVC foi estabelecida quando havia relato prévio e/ou presença de achados compatíveis (seqüelas).

Avaliação laboratorial:

A EUA foi medida através da técnica de imunoturbidimetria em amostras de urina de 24 horas com tempo marcado (três amostras por paciente com 15 dias de intervalo, em urina estéril). A presença de microalbuminúria ou macroalbuminúria foi confirmada por pelo menos duas medidas com intervalo de três a seis meses.

Os níveis de glicose foram determinados pelo método glicose oxidase, a creatinina pela reação de Jaffé, a glicose hemoglobina (HbA_{1c}) por um processo HPLC – troca iônica (valores de referência: 2,7 – 4,3%); os triglicerídeos e os níveis de colesterol por métodos enzimáticos. O LDL-colesterol foi calculado pela equação de Friedewald.

Análise dos dados:

Os dados foram descritos por média \pm desvio padrão (DP) ou números absolutos e percentuais. As prevalências foram comparadas através do teste do qui-quadrado. Foi considerado significativo um alfa menor ou igual a 5%.

RESULTADOS

As características clínicas e laboratoriais dos pacientes ambulatoriais encontram-se na tabela 1. Foram analisados 927 pacientes com média de idade de 59 ± 10 anos, sendo 390 do sexo masculino e 537 do sexo feminino. Os pacientes apresentavam DM há cerca de 12 ± 8 anos, sendo que a maioria utilizava hipoglicemiantes orais (52%) para o tratamento. Insulina isoladamente era usada por 28% dos pacientes e insulina em combinação com hipoglicemiantes orais por 7%. A dieta era o único tratamento em 13% dos pacientes.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais dos 927 pacientes com diabetes melito tipo 2

Características Clínicas	Média \pm DP
Idade (anos)	59 \pm 10
Sexo (% Homens)	390 (42)
Tempo DM2 (anos)	12 \pm 8
Tipo de Tratamento	
Dieta / HO / Insulina ou Insulina + HO (%)	13 / 52 / 35
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	28,8 \pm 5,2
Índice Cintura Quadril	0,95 \pm 0,08
Pressão Sistólica (mmHg)	143 \pm 24
Pressão Diastólica (mmHg)	87 \pm 13
Características Laboratoriais	
Glicemia de Jejum (mg/dl)	171 \pm 69
HbA _{1c} (%)	6,8 \pm 1,9
Frutosamina (mmol/l)	3,5 \pm 0,8
Colesterol Total (mg/dl)	216 \pm 44
HDLc (mg/dl)	44 \pm 11
LDLc (mg/dl)	140 \pm 36
Triglicerídeos (mg/dl)**	142 (47 – 877)

** Médiana e intervalo de confiança (95%).

HO = hipoglicemiante oral

HbA_{1c} = glicose hemoglobina

PREVALÊNCIA DE COMPLICAÇÕES MICRO- E MACROVASCULARES E DE SEUS FATORES DE RISCO

Em relação ao controle metabólico, apenas 16% e 7% dos pacientes apresentavam valores ideais de glicemia de jejum (≤ 110 mg/dl) e de HbA_{1c} ($\leq 4,3\%$), respectivamente. Valores de controle metabólico aceitáveis (glicemia de jejum ≤ 126 mg/dl e HbA_{1c} $\leq 5,3\%$) foram encontrados em 23% e 25% dos pacientes, respectivamente, conforme apresentado na figura 1.

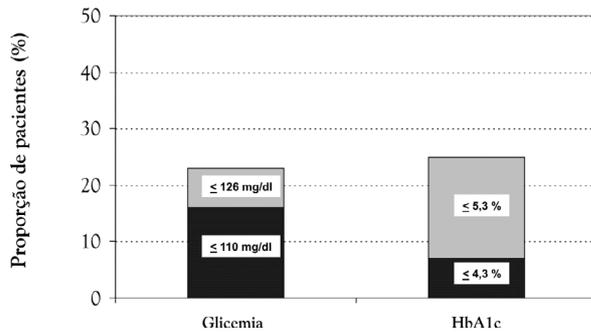


Figura 1: Proporção de pacientes com controle metabólico ideal (preto) e aceitável (cinza). Controle metabólico ideal foi definido como glicemia de jejum ≤ 110 mg/dl e níveis de HbA_{1c} $\leq 4,3\%$. Controle metabólico aceitável foi definido como glicemia de jejum ≤ 126 mg/dl e HbA_{1c} $\leq 5,3\%$. HbA_{1c} = glicó hemoglobina (valores de referência: 2,7 - 4,3%).

A figura 2 mostra a prevalência dos fatores de risco cardiovasculares nos pacientes estudados, destacando-se a hipertensão (73%), os valores de colesterol acima de 200 mg/dl (64%), o IMC > 30 kg/m² (36%) e o ICQ $> 0,9$ para homens e $> 0,85$ para mulheres (88%). Vinte e dois por cento dos pacientes eram fumantes atuais e 21% ex-tabagistas.

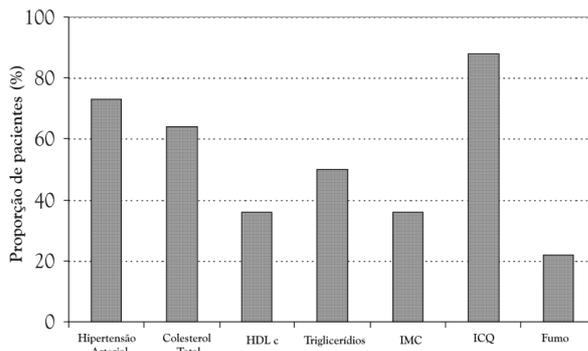


Figura 2: Prevalência de fatores de risco cardiovasculares. Colesterol total ≥ 200 mg/dl; HDLc < 35 mg/dl para homens e < 39 mg/dl para mulheres; triglicéridios ≥ 150 mg/dl; IMC (índice de massa corporal) > 30 kg/m²; ICQ (índice cintura quadril) $> 0,9$ para homens e $> 0,85$ para mulheres.

A prevalência de complicações crônicas dos pacientes é mostrada na figura 3. Das complicações macrovasculares, as mais frequentes foram CI (36%) e DVP (33%). Dentre as microvasculares, 37% tinham doença renal, sendo que 12% eram macroalbuminúricos; 46%

apresentavam RD, dos quais 15% tinham retinopatia proliferativa. A NSD foi avaliada somente nos pacientes provenientes dos centros do HCPA e do HSVP ($n = 698$) e estava presente em 36% dos pacientes. A prevalência das complicações é tradicionalmente associada com a duração do DM. Entretanto, mesmo entre os pacientes com pouco tempo conhecido de DM (< 5 anos), uma substancial proporção dos pacientes apresentou RD (27%), ND (28%), NSD (22%), CI (26%) e DVP (23%).

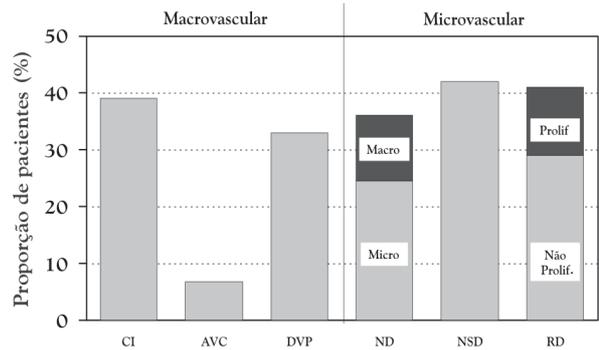


Figura 3: Prevalência das complicações crônicas do diabetes melito tipo 2. CI = cardiopatia isquêmica; AVC = acidente vascular cerebral; DVP = doença vascular periférica; ND = nefropatia diabética; NSD = neuropatia sensitiva distal; RD = retinopatia diabética.

A figura 4 mostra a associação de riscos cardiovasculares (hipertensão ou dislipidemia ou mau controle metabólico ou obesidade ou microalbuminúria ou tabagismo) nestes pacientes. Menos de 1% dos pacientes apresentaram somente um fator de risco isolado. Aproximadamente 5% apresentaram dois fatores, enquanto 27% e 43% apresentaram três ou quatro, respectivamente. Cinco fatores estavam presentes em 23% dos pacientes.

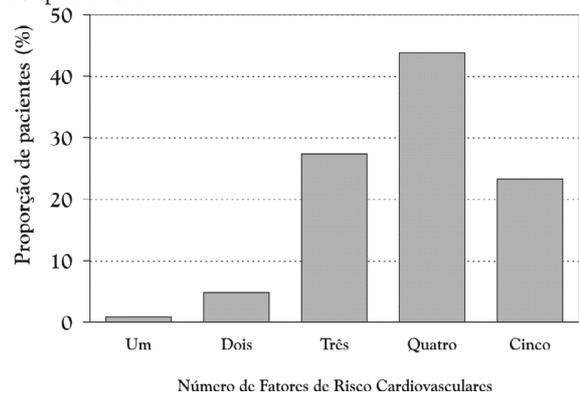


Figura 4: Prevalência da associação dos fatores de risco cardiovasculares (hipertensão, dislipidemia, mau controle metabólico, obesidade, microalbuminúria, tabagismo).

Dos cento e dezessete pacientes com nefropatia avançada, 81 foram identificados nas unidades de tratamento dialítico e 36 tinham insuficiência renal crônica

(creatinina sérica ≥ 2 mg/dl). A idade média destes pacientes foi 60 ± 9 anos e o tempo conhecido foi de DM de 16 ± 9 anos. Os homens representavam 67% do grupo. Os dados de lipídeos séricos e HbA1c estavam disponíveis somente para 51 destes pacientes. Dezoito por cento apresentavam glicemia de jejum em níveis ideais e 13% valores de HbA1c nesta faixa. Além disso, 28% apresentavam valores aceitáveis para a glicemia de jejum e 47% valores aceitáveis para a HbA1c. Em relação ao perfil lipídico, 67% apresentavam colesterol total acima de 200 mg/dl, 65% triglicérides > 150 mg/dl e 47% apresentavam HDL colesterol baixo. A obesidade (IMC > 30 kg/m²) estava presente em 20% dos pacientes.

Observou-se um aumento linear da frequência das complicações microangiopáticas de acordo com o número de fatores de risco presentes (figura 5). Entre os pacientes com um ou dois fatores de risco nenhum apresentava ND. Entre os pacientes com 3, 4 ou 5 fatores, a presença de ND foi de aproximadamente 12%, 27% e 98% ($p < 0,01$). O mesmo padrão foi observado para a presença de RD e NSD. A prevalência de RD e NSD entre os pacientes com um, dois, três, quatro ou cinco fatores de risco associados foi 10%, 18%, 29%, 40%, 65% e, 0%, 20%, 35%, 44%, 60%, respectivamente ($p < 0,05$). Em relação às complicações macroangiopáticas (avaliadas somente nos centros do HCPA e HSVP) o mesmo foi observado somente para a presença de AVC. Observou-se um pequeno aumento na prevalência de CI e DVP com o aumento de fatores de risco cardiovasculares associados; porém, sem atingir significância estatística ($p > 0,05$).

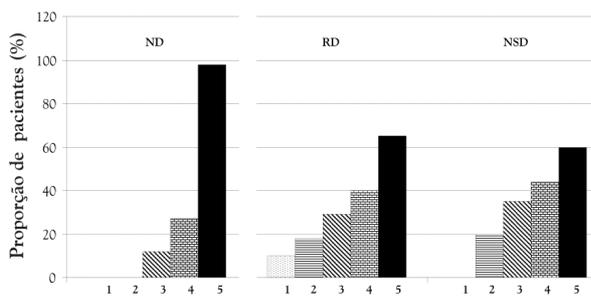


Figura 5: Frequência das complicações microangiopáticas de acordo com o número de fatores de risco cardiovasculares. ND = nefropatia diabética; RD = retinopatia diabética; NSD = neuropatia sensitiva distal.

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra uma importante prevalência das complicações crônicas nos pacientes com DM do tipo 2 atendidos nos serviços de endocrinologia de hospitais gerais. A prevalência destas complicações não foi

desprezível mesmo entre os pacientes com pouco tempo conhecido de DM. Isto reforça a importância da realização de estadiamento de rotina das complicações do DM, mesmo nos pacientes recentemente diagnosticados.

Estudos de prevalência das complicações crônicas do DM com base populacional não estão disponíveis no Brasil. Apesar de ser um hospital geral, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre é um centro de referência para manejo de pacientes com DM. Isso pode levar a um aumento da prevalência das complicações nos pacientes atendidos neste centro. Na realidade, em relação às complicações microangiopáticas, a prevalência de RD foi maior entre os pacientes atendidos no HCPA e no GHC do que entre os pacientes atendidos no HSVP (50% e 54% vs. 35%, $p < 0,05$). A prevalência de ND foi mais alta entre os pacientes atendidos no HCPA, intermediária nos atendidos no GHC e menor nos atendidos no HSVP (41% vs. 36% vs. 30%, $p < 0,05$).

Parte dos pacientes avaliados no presente estudo fazem parte de uma coorte de pacientes avaliados no HCPA em 1992 (20). No ano em questão, um total de 212 pacientes com DM do tipo 2 foram avaliados. No presente estudo, analisando-se somente os pacientes atendidos no HCPA, observou-se um aumento na frequência de CI (45% vs. 25%, $p < 0,05$) e DVP (32% vs. 25%, $p < 0,05$) em relação ao levantamento de 1992. Por outro lado, no presente levantamento, a RD esteve presente em 50% dos pacientes em comparação com 51% no estudo prévio. A prevalência de AVC, NSD e ND foi semelhante nos dois levantamentos ($p > 0,05$). É interessante ressaltar que, os pacientes incluídos nos dois estudos eram semelhantes quanto à idade, ao tempo médio conhecido de DM, à proporção de homens, à de pacientes hipertensos e de obesos. Também é interessante a comparação com um levantamento realizado em 1982 no mesmo serviço de Endocrinologia do HCPA (21). Estes 3 estudos sugerem que a prevalência da ND, da NSD e do AVC parecem ter diminuído de 1982 para 1992 e mantiveram-se estáveis entre 1992 e o presente estudo. Por outro lado, a RD parece estar diminuindo progressivamente (65% vs. 51% vs. 46%).

Este levantamento mostra que existe uma diferença na prevalência das complicações do DM de acordo com o local avaliado, sugerindo que possa existir um viés de seleção em centros mais especializados no manejo de pacientes com DM, e reforçando a necessidade de estudos com base populacional para o planejamento de políticas de saúde. Também demonstra que algumas das complicações crônicas estão diminuindo, podendo refletir um melhor tratamento dos fatores de risco como a hiperglicemia e a hipertensão arterial. Por outro lado, as demais complicações mantiveram-se inalteradas independentemente da possível melhora no manejo destes pacientes, sugerindo que outras medidas se fazem necessárias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Diabetes Complications. In: Diabetes 2001 Vital Statistics. Virginia: Port City Press, Inc; 2001.p.43-74.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Blindness caused by diabetes - Massachusetts, 1987-1994. JAMA 1996;276:1865-86.
3. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Impertore G, Rouman J, Bennett PH et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2000;23:1113-18.
4. Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, Marshall JA, Hamman RF. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. Am J Epidemiol 1990;131:633-43.
5. Center for Disease Control and Prevention. Diabetes-related amputations of lower extremities in the Medicare population—Minnesota, 1993-1995. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998;47:649-52.
6. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB. Diabetes, intermittent claudication, and risk of cardiovascular events. The Framingham Study. Diabetes 1989;38:504-9.
7. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. Diabetes Care 1998;21:1138-45.
8. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. N Engl J Med 2000;342:1040-2.
9. Hayden JM, Reaven PD. Cardiovascular disease in diabetes mellitus type 2: a potential role for novel cardiovascular risk factors. Curr Opin Lipidol 2000;11:519-28.
10. Kanters SD, Banga JD, Stolk RP, Algra A. Incidence and determinants of mortality and cardiovascular events in diabetes mellitus: a meta-analysis. Vasc Med 1999;4:67-75.
11. Center for Disease Control and Prevention. Blindness caused by diabetes-Massachusetts, 1987-1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996;45:937-41.
12. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes 1983;32 Suppl 2:64-78.
13. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16:434-44.
14. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. Stroke 1991;22:312-18.
15. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.
16. Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Ann Intern Med 2000;133:81-91.
17. WHO Study Group. Diabetes Mellitus. Technical Report Series 727. World Health Organization, 1985.
18. Rose GA. The diagnosis of ischemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. Bull World Health Organ 1962;27:654-58.
19. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. Cardiovascular survey methods. World Health Organization Bulletin 1982: Second edition 123-43.
20. Beck MO. Prevalência de complicações crônicas e fatores de risco para nefropatia diabética em pacientes com diabetes melito tipo II [dissertação de mestrado]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1995.
21. Gross JL, Eizirik DL, Kruter RH. Duração do diabetes melito e complicações microangiopáticas. Rev Assoc Med Bras 1982;28:140-2.

RESULTADOS DO TRATAMENTO DO NANISMO HIPOFISÁRIO NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Lisandra Pedroso da Silva*; Fabiane Pienis Callegaro* Ênio Silveiro do Canto*; Regina Helena Elnecave*.

INTRODUÇÃO

O nanismo hipofisário é a baixa estatura causada pela secreção insuficiente de Hormônio do Crescimento (GH). Em aproximadamente 75% dos casos, ainda não se identificam causas orgânicas para a deficiência de GH (DGH). No restante, neoplasias, trauma, doenças inflamatórias, infecciosas, radiação, genéticas, podem explicar a síndrome.¹

A DGH pode ser classificada como congênita ou adquirida, isolada ou combinada com outras deficiências de hormônios hipotálamo-hipofisários.

As características clínicas da DGH estão relacionadas com a idade de início, etiologia e gravidade. Baixa estatura com diminuição da velocidade de crescimento, relação entre os segmentos corporais normal, atraso da idade óssea. Na DGH grave, observa-se fronte olímpica, maxilares pequenos, face de boneca, voz com tonalidade elevada, pele e cabelos finos, obesidade troncular, mãos e pés pequenos. A DGH congênita pode ser suspeitada quando há retardo de crescimento intra-uterino, parto pélvico, icterícia prolongada, hipoglicemia neonatal, micropênis e defeitos de linha média.^{1,2}

A avaliação consiste na identificação dos dados antropométricos, na medida dos níveis séricos de GH e IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina), na realização de métodos de imagem - tomografia computadorizada e/ou ressonância nuclear magnética de região hipotálamo-hipofisária. Outras causas orgânicas ou doenças crônicas que possam causar déficit de crescimento devem ser investigadas.^{1,3,5} A medida do GH é feita após estímulos farmacológicos - Clonidina, Insulina, Glucagon, L-Dopa, Arginina, GHRH.^{2,5} A dosagem isolada do GH não tem valor diagnóstico devido à secreção pulsátil desse hormônio e não é reprodutível no mesmo indivíduo.^{1,2} O paciente é considerado deficiente de GH quando, em dois testes de estímulo, o GH não atingir o valor de 10ng/ml (radioimunoensaio). Os demais eixos neuro-endócrinos devem ser avaliados e caso haja outra deficiência concomitante, ou lesão hipotálamo-hipofisária documentada, apenas um teste de estímulo não responsivo é suficiente para o diagnóstico.^{3,5,7}

O tratamento consiste na administração de hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH), visando o crescimento com objetivo de altura final no padrão familiar. Se houver deficiência de outros hormônios, a reposição

desses é essencial. A dose de (rhGH) é calculada em relação ao tamanho do indivíduo (peso ou superfície corporal). A via mais utilizada é a subcutânea.^{2,5,8}

Desde 1988, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) atende os portadores de nanismo hipofisário de todo o Rio Grande do Sul, conforme convênio com a Secretaria de Saúde e do Meio Ambiente do Estado.

Até outubro de 2002, 236 pacientes ingressaram no protocolo de tratamento com (rhGH).

OBJETIVO

Analisar os resultados dos tratamentos completos do nanismo hipofisário com rhGH, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliados os 45 pacientes que completaram o tratamento para nanismo hipofisário no Ambulatório de Endocrinologia do HCPA, desde 1988. O tratamento é encerrado quando os pacientes atingem sua altura quase-final - velocidade de crescimento menor que 2,5 cm /ano e idade óssea maior que 15 anos e 6 meses para meninos e 14 anos para meninas. Para esse trabalho, foram avaliados: sexo, idade ao diagnóstico, diagnóstico (deficiência isolada de GH e panhipopituitarismo), tomografia computadorizada (TC) de hipófise e sela túrcica. Os exames de imagem foram classificados como normais ou alterados: tumores e alterações hipofisárias (hipoplasia, interrupção ou agenesia de haste, sela vazia, defeitos de linha média). Calculou-se o escore Z (número de desvios-padrão distantes da média) das alturas inicial, final, alvo e da idade óssea.⁹

A dose de rhGH empregada foi de 12 a 15 UI/m²/semana, divididas em 6 a 7 doses diárias para todos os pacientes do protocolo.

Foi utilizado o Programa SPSS 10.0 para a análise dos dados, Teste-t e ANOVA para as variáveis sexo e resultados tomográficos. O Coeficiente de Correlação e Regressão Linear para as variáveis idade inicial, escores Z das alturas inicial, final e alvo, idade óssea inicial e tempo de tratamento em relação à diferença percentual entre os escores Z da altura final e altura inicial - representando o crescimento relativo obtido durante o tratamento.

* Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 45 pacientes, 32 eram do sexo masculino (71,11%) e 13, do feminino (28,9%). Em 23, as TCs foram normais e 22, alteradas: 5 - craniofarigioma, 1 - meduloblastoma (DGH por seqüela de radioterapia), 1 - displasia septo-óptica, 9- hipoplasia hipofisária, 5- sela vazia, 1-hidrocefalia e 1-com alteração de núcleos da base. Desses pacientes, 23 apresentavam DGH isolada 22, panhipopituitarismo, dos quais 13 com deficiência de gonadotrofinas.

As características da população que completou o tratamento estão listadas na Tabela 1. A distribuição dos pacientes por sexo no Gráfico 1. Nos Gráficos 2 e 3 estão representados os incrementos de escore Z de altura dos pacientes com nanismo hipofisário tratados. Estão representadas as idades inicial e final, o tempo de tratamento, os escores Z das alturas inicial e final, separados por sexo e diagnóstico.

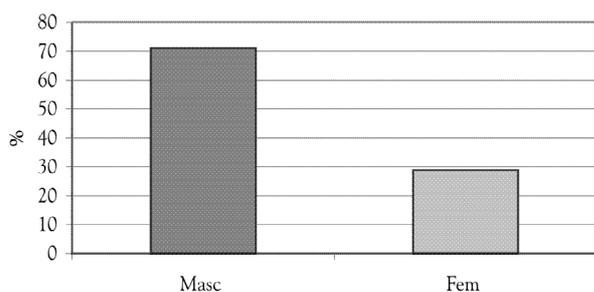


Gráfico 1. Distribuição dos pacientes por sexo.

Tabela 1. Características dos pacientes tratados

IDADE INICIAL (ANOS)	13,93 ± 4,77 (4 - 32,85)
IDADE FINAL (ANOS)	19,32 ± 3,53 (14,6 - 35,1)
IDADE ÓSSEA INICIAL (DP)	-4,4 ± 3,05 (-17,0 - -0,11)
ALTURA INICIAL (Z)	-4,23 ± 1,61 (-7,73 - -1,81)
ALTURA FINAL (Z)	-2,31 ± 1,28 (-4,92 - 0,41)
ALTURA ALVO (Z)	-0,86 ± 0,94 (-3,09 - 1,39)
TEMPO DE TRATAMENTO (ANOS)	5,43 ± 2,9 (0,7 - 13,1)

Idades e tempo de tratamento expressos em anos decimais, idades ósseas e alturas em desvios-padrão (DP) e escore Z. Valores de média ± desvio-padrão (mínimo - máximo).

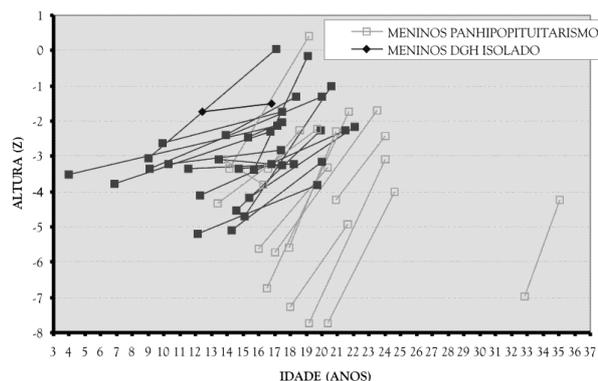


Gráfico 2. Alturas iniciais e finais dos pacientes do sexo masculino.

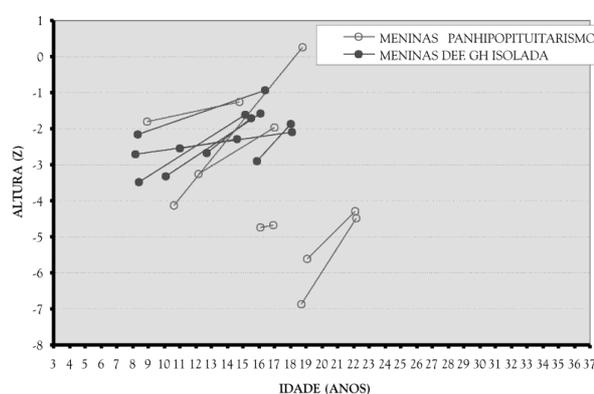


Gráfico 3. Alturas iniciais e finais das pacientes do sexo feminino.

Em nosso estudo não houve diferença no percentual do aumento do escore Z final em relação ao inicial (crescimento relativo) entre os sexos. No estudo de Blethen *et al.*¹⁰ o escore Z das alturas finais também não foram diferentes entre os sexos. Não há predominância de sexo na deficiência de GH, o menor número de pacientes do sexo feminino encaminhado a tratamento pode sugerir viés de referência.

O coeficiente de correlação (r) entre idade inicial e escore Z da altura final é de $-0,471$ ($p=0,001$), quanto mais cedo o início do tratamento, maior estatura (em DP) atingida ao final do tratamento. Este dado está de acordo com a maior parte dos trabalhos sobre tratamento do nanismo hipofisário.^{4,10-12} Como poderia ser esperado, $r=0,503$ ($p=<0,001$) entre Z da altura inicial e Z da altura final, quem inicia com maior escore Z, finaliza com maior escore Z.

Não foi significativa a correlação dos escores Z de idade inicial, idade óssea, altura alvo ou tempo de tratamento com o crescimento relativo. Ao observar os 7 pacientes com panhipopituitarismo que ingressaram tardiamente no protocolo de tratamento (a partir dos 18 anos, inclusive com 32 anos) e com idade óssea atrasada (até -17 DP), obtiveram excelentes resultados, ganhando

até 4,64 unidades DP na altura final. Isto demonstra que tratar esses pacientes é eficaz, apesar da idade e do pouco tempo que permanecem em tratamento.

Aqueles pacientes com hipogonadismo associado apresentaram um maior ganho em DP de altura por ano de tratamento em comparação aos demais pacientes. Na literatura há trabalhos controversos alguns mostrando que esses pacientes são mais altos, outros mostrando que não há diferença entre eles e os pacientes com puberdade espontânea.^{10,13-16}

A resposta ao tratamento dos nossos pacientes, não foi diferente em relação aos achados tomográficos.

CONCLUSÃO

Esse trabalho buscou avaliar, nos pacientes com nanismo hipofisário atendidos no HCPA, variáveis possivelmente envolvidas na resposta ao tratamento com hormônio do crescimento. Nenhuma delas, isoladamente ou em conjunto, mostrou resultados significativos em relação ao crescimento relativo. Ressalta-se a importância do diagnóstico precoce e instituição de tratamento aos pacientes com nanismo hipofisário.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reiter OE and Rosenfeld GR. 1998 Normal and Aberrant Growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberger HM and Larsen PR. *Willams Textbook of Endocrinology*. 9th. United States of America. Saunders Company p 1427-1507.
2. Longui AL. 1998 Crescimento Deficiente. Em: Monte O, Longui AL e Calliari LEP. *Endocrinologia para o Pediatra*. 2^a edição. São Paulo. Editora Atheneu. p 11-18.
3. Gharib H, Saenger PH and Zimmerman D 1998 AACE Clinical practice guidelines for growth hormone use in adults and children. *Endocrine Practise* Vol.4 n^o3 168-173.
4. Drake WM, Howwel SJ, Monson JP and Shalet SM. 2001 Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocrine Reviews* 22 (4): 425-450.
5. Growth Hormone Research Society. 2001 Guidelines for diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH research society. *Journal of Pediatrics Endocrinology & Metabolism* 14, 377-388
6. Bright GM, Julius JR, Lima J and Blethen SL. 1999 Growth hormone stimulation test results as predictors of recombinant human growth hormone treatment outcomes: preliminary analysis of the national cooperative growth study database. *Pediatrics*, Supplement 1028-1031.
7. Monson JP and Hindmarsh. 2000 The assessment of growth hormone deficiency in children and adults with particular reference to the transitional Period. *Clinical Endocrinology* 53, 545-547.
8. Schönau E, Westermann F, Rauch F, et al. 2001 A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. *European Journal of Endocrinology* 144 13-20.
9. Greulich WW, Pyle SL. 1959 *Radigraphic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Stanford: Stanford Universit Press.
10. Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, Lafranchi S, Johanson A. 1997 Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82:418-420.
11. Blethen SL, Compton P, Lippe BM, Rosenfeld RG, August GP, Johanson A. 1993 Factors predicting the response to growth hormone (GH) therapy in prepubertal children with GH deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 76:574-579.
12. Hibi I, Tanaka T. 1989 Final height of patients with idiopathic growth hormone deficiency after long-term treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 120:409-415.
13. Hibi T, Tanaka T, Tanae A, et al. 1989 The influence of gonadal function and the effect of gonadal suppression treatment on final height in growth hormone (GH)-treated GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab.* 69:221-226.
14. Bundak R, Hindmarsh PC, Smith PJ, Brook CGD. 1988 Long-term auxologic effects of human growth hormone. *J Pediatr.* 112:875-879.
15. Price DA, Ranke MB. 1994 Final height following growth hormone treatment. In: Ranke MB, Gunnarsson R, eds. *Progress in growth hormone therapy—5 years of KIGS*. Mannheim: Verlag; 129-144.
16. Schnabel D, Weber B, Gruters A, Helge H. 1995 Normalization of final height in patients with growth hormone deficiency (GHD) in spite of late onset of recombinant growth hormone treatment. *Horm Res.* 44(Suppl 1):274A.

O PROTO-ONCOGENE RAS NO BÓCIO MULTINODULAR

THE PROTO-ONCOGENE RAS IN MULTINODULAR GOITER

Lenara Golbert*, João Henrique Godinho Kolling*, Aline Hatzemberger Leitão*, Mirelle Posser,*
Rafael Lobato*, Ana Luiza Maia*

RESUMO

A transformação neoplásica resulta de uma série de alterações genéticas, envolvendo ativação de proto-oncogenes e inativação de genes supressores tumorais. Ativação do proto-oncogene *ras* por mutações em ponto é a alteração genética mais freqüente em tumores espontâneos da tireóide. Mutações no *ras* são prevalentes em neoplasias benignas e malignas da tireóide, sugerindo que possam ser um evento inicial no processo de transformação da célula tireoidiana. O bócio multinodular é considerado uma neoplasia benigna e um interessante modelo para o estudo das alterações nesse proto-oncogene na tumorigênese da tireóide. De acordo, observamos aumento da expressão dos proto-oncogenes *H-ras* e *K-ras* no tecido nodular de bócio em comparação com o tecido normal. A revisão da literatura e os nossos resultados sugerem que o controle da expressão do *ras* tenha um importante papel nas etapas iniciais da transformação neoplásica da glândula tireóide.

Unitermos: Bócio Multinodular, Proto-oncogene *ras*, patogênese

ABSTRACT

Neoplastic transformation results from a series of genetic alterations involving activation of protooncogenes and inactivation of tumor suppressor genes. Activation of *ras* proto-oncogenes by point mutation is the most frequent genetic alteration in spontaneous thyroid tumors. Since these lesions are prevalent in benign and malignant thyroid neoplasm, it has been suggested that they may be an early event in the process of cell transformation. Multinodular goiter and, in particular, goiter nodules, have been considered a true thyroid neoplasm and an interesting model to evaluate the *ras* proto-oncogene alterations in the pathogenesis of thyroid neoplasia. In accordance, we have demonstrated higher expression of *H-ras* and *K-ras* proto-oncogene in nodular tissue, suggesting that control of their expression might play a important role on neoplastic transformation in thyroid cells.

Key-words: Prot-oncogene, Goiter Multinodular.

* Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. Correspondência: Ana Luiza Maia, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, 90035-003 - Porto Alegre, RS, Brasil - Fone: 55-51-316-8127; Fax: 55-51-332-5188; E-mail: almaia@vortex.ufrgs.br

O bócio multinodular (BMN) é definido como aumento da glândula tireóide devido a proliferação multifocal de tireócitos, resultando em estruturas foliculares heterogêneas. É uma patologia comum, clinicamente detectado em 2-6% dos indivíduos em regiões com dieta suficiente de iodo, com aumento da prevalência em áreas com deficiência de iodo (1).

De acordo com o conceito atual, o BMN é considerado uma neoplasia benigna, sendo assim, têm sua

etiopatogênica no próprio tireócito. Em consequência, a característica do bócio multinodular é a heterogeneidade no crescimento e função das células foliculares, o que pode resultar em crescimento e produção hormonal autônomos de nódulos tireoidianos. O nódulo bem delimitado, com estrutura claramente distinta do tecido circundante e definido como clonal através da análise genética, é, no presente, a melhor definição de neoplasia, benigna ou maligna (2). A maioria dos nódulos solitários

de tireóide são neoplasias clonais, indicando que originam-se de uma única célula precursora (3). Já os nódulos dos bócios multinodulares podem ser hiperplásicos ou verdadeiras neoplasias clonais (2,3,4), Kopp et al. (4) demonstraram que nódulos clonais e policlonais coexistem num mesmo bócio multinodular. Em concordância, a frequência do câncer de tireóide é semelhante em pacientes com bócio uni ou multinodular (5).

O crescimento das células tireoideanas é regulado pelo hormônio hipofisário TSH e por outros fatores de crescimento, como *epidermal growth factor* (EGF) e *insulin-like growth factor-I* (IGF-I), embora a seqüência de eventos ainda não seja inteiramente esclarecida (2,6). Desde a elucidação do receptor do TSH e dos mecanismos intracelulares através da proteína G e das vias de cAMP/IP3 e da ligação entre a cascata do cAMP e o sistema efetor intracelular da família do receptor IGF, têm sido consenso a importante participação do TSH no desenvolvimento do bócio. No entanto, o conceito de que o TSH teria um papel principal, se não exclusivo, na regulação do crescimento das células foliculares vêm sendo revisado(2). Vários estudos têm apontado mecanismos dependentes e independentes do TSH e acredita-se, atualmente, que esse hormônio pode ser um elo de ligação na complexa rede de transmissão de sinais que modula e controla o crescimento e diferenciação da célula tireoidiana (2,6). O TSH não está apenas envolvido no controle de funções diferenciadas, incluindo a expressão de genes específicos da tireóide, mas também na regulação da expressão dos fatores de crescimento e de seus receptores (2,6). Estudos com cultura de células de bócio multinodular e nódulos autônomos têm demonstrado que a sinalização independente do TSH e dependente de IGF-I e/ou EGF pode ter uma grande importância na regulação do crescimento de tireócitos humanos (6). Outro fator possivelmente envolvido inclui diminuição da síntese de growth inhibitory transforming growth factor b (TGFB), que antagoniza os efeitos do TSH, IGF-I e EGF em tireócitos de ratos (7).

O desenvolvimento de tumores resulta de uma série de alterações genéticas que afetam o mecanismo normal do controle de crescimento. Entre os eventos moleculares identificados incluem-se deleções de regiões cromossômicas contendo genes supressores do crescimento celular, como o gene TP53, cujo o produto, a proteína p53, tem papel fundamental no reparo do DNA danificado (8,9), e alterações na estrutura de proto-oncogenes celulares (10). Proto-oncogenes são genes celulares normais, responsáveis pelo controle do crescimento e do ciclo celular e quando ativados originam os oncogenes. Os oncogenes codificam proteínas, as oncoproteínas, que promovem o crescimento da célula em detrimento do processo de diferenciação. Os proto-oncogenes codificam proteínas envolvidas na cascata de transmissão do sinal para crescimento celular e

podem sofrer ativação e originar um ou mais oncogenes (11,12).

Fatores ambientais também parecem ter importante papel na patogênese tumoral, a exemplo do aumento da prevalência das neoplasias da tireóide após o acidente de Chernobyl e dos carcinomas foliculares em áreas de deficiência de iodo (10,13,14). Desta forma, evidencia-se que a carcinogênese é um processo complexo, constituído por uma série de eventos induzidos por fatores genéticos e ambientais que alteram o controle do crescimento celular, provavelmente por mutações sucessivas de genes cujos produtos conferem uma vantagem no crescimento de células afetadas.

A proteína Ras, codificada pelos proto-oncogenes *ras*, é um transdutor do sinal extracelular, sendo uma importante via na transmissão da informação da membrana celular ao núcleo e compartilha características estruturais e funcionais com a proteína G da membrana celular (15). Estas proteínas apresentam-se em dois estados: inativo ou repouso, ligada a GDP (difosfato de guanosina) e ativo, ligada a GTP (trifosfato de guanosina). A inativação ocorre através da hidrólise do GTP, pela atividade GTPase intrínseca da proteína *ras*, após a transmissão do sinal. Tanto a ativação quanto a inativação da proteína Ras são controladas por proteínas reguladoras, GAP (proteína ativadora da GTPase), GEF (fator deslocador de guanina) e GDI (inibidor da dissociação de guanina) (10,16,17). (Figura 1).

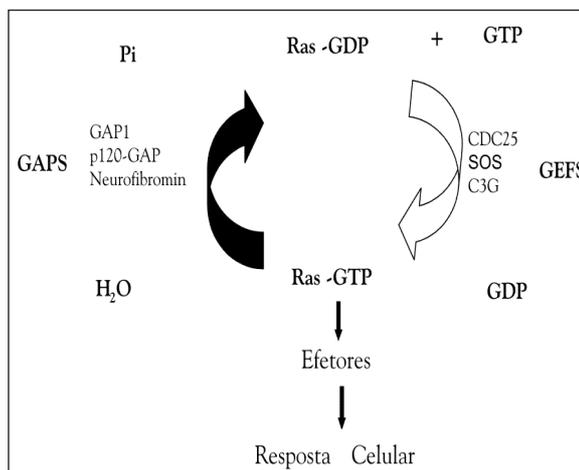


Figura 1

A forma mais conhecida da ativação mutacional do proto-oncogene *ras* em humanos é através da substituição simples de bases afetando tanto o domínio da ligação GTP (códon 12 e 13), quanto o domínio GTPase (códon 61) da proteína (11,18,19,20,21). A proteína Ras mutada perde a habilidade de se tornar inativa e a responsividade aos estímulos inibitórios das proteínas reguladoras,

consequentemente, o crescimento celular ocorre de maneira autônoma ou constitutiva (18,19,21). Mutações no códon 61, associadas com redução na atividade GTPase, são as mais eficientes em alterar a conformação da proteína Ras (11). Entretanto, estas mutações não são, isoladamente, suficientes para a transformação maligna. Mutações no proto-oncogene *ras* são encontradas em mais de 30% dos tumores humanos (18). Três genes da famílias *ras* já foram identificados, *H-ras*, *K-ras* e *N-ras* (Tabela 1). Esses três genes codificam proteínas altamente similares, com 21 kD (p21), e atividade ligadora do nucleotídeo guanina (16,18,19,20).

Alterações no proto-oncogene *ras* são igualmente prevalentes em tumores benignos e malignos da tireóide, sugerindo que possam ser uma lesão inicial no processo de transformação da célula tireoidiana (21,22,23,24). A ativação do proto-oncogene *ras* por mutações em ponto é a alteração genética mais freqüentemente encontrada em tumores espontâneos da tireóide (aproximadamente 30%) (19), não sendo, entretanto, um evento primário na carcinogênese induzida pela radiação (14,25,26). Essas mutações parecem ser distribuídas entre os três genes da famílias *ras* similarmente, em contraste com tumores em outros órgãos (19,20) (Tabela 1).

Tabela 1. Mutações no Proto-oncogene *ras* em Tumores Humanos

Tumor	Freqüência da mutação (%)	Isoformas predominante
Adenocarcinoma de Pulmão	33%	K- <i>ras</i>
Câncer Colorretal	44%	K- <i>ras</i>
Câncer de Pâncreas	90%	K- <i>ras</i>
Câncer de Tireóide		
Folicular	53%	H, K, N- <i>ras</i>
Papilar	0	
Papilar pouco diferenciado	60%	H, K, N- <i>ras</i>
Seminoma	43%	K e N- <i>ras</i>
Melanoma	13%	N- <i>ras</i>
Câncer de Bexiga	10%	H- <i>ras</i>
Câncer Renal	10%	H- <i>ras</i>
Câncer de Fígado	30%	N- <i>ras</i>
Síndrome Mielodisplásica	40%	K e N- <i>ras</i>
Leucemia Mielógena Aguda	30%	N- <i>ras</i>

Adaptado da referência 17.

Embora as mutações em ponto representem um mecanismo importante de ativação do *ras*, elas não são as únicas alterações desses genes implicadas na carcinogênese. Alterações na expressão do proto-oncogene *ras* têm sido demonstradas em diferentes neoplasias humanas (27,28). Experimentos *in vitro* mostram que o aumento da expressão da proteína Ras normal é suficiente para conferir um potencial de transformação em cultura de células (29). O

aumento da expressão do gene *ras* foi examinado, em estudos de câncer de mama (28), leucemia (30) e câncer de cabeça e pescoço (31), pela comparação dos níveis de RNA mensageiro (mRNA) nos tecidos tumorais com seus respectivos tecidos normais, através de técnicas quantitativas.

Em relação às neoplasias da tireóide, os dados sobre alterações na expressão do *ras* são escassos. A avaliação dos níveis de proteína Ras (p21) pela técnica de imunohistoquímica (32), demonstra níveis elevados da proteína Ras em carcinomas papilares e foliculares em 85% dos casos, bem como aumento da intensidade da coloração em 30% dos adenomas avaliados. Esse resultado sugere que, a exemplo das mutações em ponto, o aumento da expressão do *ras* possa ser implicado no desenvolvimento das neoplasias benignas e na sua transformação a carcinomas de tireóide. Com o objetivo de avaliarmos essa hipótese, estudamos a expressão do *ras* em 79 pacientes com diagnóstico histopatológico de bócio colóide (33). Demonstramos aumento significativo na expressão dos proto-oncogenes *H-ras* e *K-ras* no tecido neoplásico em comparação com o normal. A percentagem de tumores com aumento da expressão dos proto-oncogenes analisados, foi de 31% dos casos na análise do *H-ras* e 37% no *K-ras*. No conjunto, 62% da amostra apresentou aumento da expressão do *H* e/ou *K-ras*, sendo que apenas 3 pacientes tiveram aumento concomitante dos dois genes em seu tecido nodular (Tabela 2). Na correlação entre o aumento da expressão dos proto-oncogenes e as variáveis clínicas, foi observado uma maior velocidade de crescimento do nódulo dominante, conforme referido pelo paciente, em meses, nos casos com aumento da expressão do *H-ras* (33).

Tabela 2. Expressão dos proto-oncogenes *H* e *K-ras* nos tecidos analisados

	H- <i>ras</i>	K- <i>ras</i>	H e/ou K- <i>ras</i>
Casos analisados	29	32	34
Aumento da expressão no tecido tumoral	9	12	21
Porcentagem de nódulos com aumento da expressão	31%	37%	62%

Os valores estão expressos em números absolutos ou percentagens.

O mecanismo através do qual o aumento da expressão do *ras* pode levar à transformação neoplásica ainda não está bem estabelecido. Wynford-Thomas (34) demonstrou que, ao contrário do observado em cultura de célula de ratos, e de acordo com evidências clínicas, a

ativação do oncogene *ras* induz a proliferação sem perda da diferenciação em cultura de células de tireóide humana. A presença da proteína Ras estimulou a expressão da tireoglobulina na ausência do TSH em células foliculares humanas, mas não de ratos, embora não esteja claro qual a via de sinalização utilizada. Da mesma forma, vários estudos buscam compreender quais as vias de transmissão do sinal Ras e como esse induz a carcinogênese. Neste sentido, foi evidenciado que a ativação da proteína quinase ativadora de mitose (MAPK) é necessária mas não suficiente para a proliferação celular induzida pela proteína Ras (35,36). Existe discordância quanto aos fatores estimulantes desta via de sinalização, enquanto alguns estudos afirmam que essa não é estimulada pelo TSH e cAMP (34,37), outros demonstram que o cAMP ativa a proteína Ras (38). Outro interessante estudo evidencia que a proteína Ras modula a apoptose, sendo que esta diminui com a exposição crônica ao Ras e aumenta com a exposição aguda, porém, somente na presença do TSH (39).

Um dos mecanismos propostos para a ação do *ras* na carcinogênese da tireóide envolve a indução à resistência a TGF β , pela diminuição dos receptores de TGF β . A transfecção de vetor de expressão do receptor TGF β reverte parcialmente o fenótipo maligno de cultura de células transformadas pelo *k-ras*, podendo constituir-se em alvo para terapias (40,41). No que concerne a regulação transcricional, estudo avaliando o desenvolvimento de tumores de endométrio e ovário demonstra que o aumento da expressão do *ras* se correlacionou com aumento de níveis nucleares da p53 mutada, já que o primeiro íntron do *H-ras* contém sítio de ligação ao p53, que age como ativador transcricional (42).

Aumento da expressão dos genes da família *ras* têm sido relatado em câncer de mama (28), de cabeça e pescoço (31) e leucemia (30). Esses dados estão de acordo com os resultados do nosso estudo (33), onde encontramos aumento da expressão dos proto-oncogenes H e *K-ras* em tecido neoplásico de tireóide quando comparado ao tecido normal. Esse resultado chama a atenção para o fato do bócio nodular apresentar um fenótipo correspondente ao obtido nos estudos *in vitro* (34), de aumento da proliferação sem perda da diferenciação, constituindo-se, talvez, num modelo atraente para o estudo do papel das alterações do *ras* no processo neoplásico. Foi encontrada uma expressão diferenciada entre os genes H e *K-ras*, uma vez que apenas dois pacientes dos 21 com aumento de expressão apresentaram elevação concomitante dos dois genes no tecido nodular. Similarmente, a avaliação da expressão gênica do *ras* em câncer de mama (28) evidenciou padrão diferenciado da expressão dos 3 genes da família *ras*. Os dados do aumento da expressão dos genes avaliados se correlacionaram com o aumento da proteína Ras em 30% das neoplasias benignas da tireóide detectadas por

Papadimitriou (32), utilizando a técnica de imunohistoquímica. Porém padrão heterogêneo da coloração em nódulos benignos foi descrito em outro estudo (43).

Concluindo, a revisão da literatura e os nossos resultados sugerem aumento da expressão do *ras* nos estágios iniciais de neoplasias da tireóide, que pode ser suficiente para conferir um potencial de transformação celular. Os padrões diferentes de expressão dos proto-oncogenes H e *K-ras* podem sugerir ações diferenciadas desses genes no bócio multinodular. Estudos adicionais, avaliando a correlação da expressão do *ras* com o grau de diferenciação celular, serão importantes na compreensão do papel desse proto-oncogene na patogênese das neoplasias da tireóide.

REFERÊNCIAS

1. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endo Metab Clin N Am* 1997; 26:189-215.
2. Derwahl M, Studer H. Pathogenesis and treatment of multinodular goiter. In: Fagin JA. *Thyroid cancer*. Norwell: Kluwer: 155-86,1998.
3. Namba H, Matsuo K, Fagin JA. Clonal composition of benign and malignant human thyroid tumors. *J Clin Invest* 1990;86:120-5.
4. Kopp P, Kimura ET, Aeschmann S, Oestreicher M, Tobler A, Fey MF, et al. Polyclonal and monoclonal thyroid nodules coexist within human multinodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:134-9.
5. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000;133:696-700.
6. Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z. Clinical review 101: thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:829-34.
7. Kimura ET, Kopp P, Zbaeren J, Asmis LM, Ruchti C, Maciel RM, et al. Expression of transforming growth factor beta1, beta2, and beta3 in multinodular goiters and differentiated thyroid carcinomas: a comparative study. *Thyroid* 1999;9:119-25.
8. Kastan MB, Zhan Q, el-Deiry WS, Carrier F, Jacks T, Walsh WV, et al. A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia. *Cell* 1992;71:587-97.
9. Fields S, Jang SK. Presence of a potent transcription activating sequence in the p53 protein. *Science* 1990;249:1046-9.
10. Fagin JA. Molecular pathogenesis of human thyroid neoplasms. *Thyroid Today* 1994;17:1-7.
11. Farid NR, Shi Y, Zou M. Molecular basis of thyroid cancer. *Endocr Rev* 1994;15:202-32.
12. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Baltimore D, Zipursky SL, Darnell J. *Cancer*. In: *Molecular cell biology*. 3rd ed. New York: Scientific American Books; 1995. p. 1247-94.

13. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992;93:363-9.
14. Nikiforov YE, Fagin JA. Radiation-induced thyroid cancer in children after the Chernobyl accident. *Thyroid Today* 1998;21:1-11.
15. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Baltimore D, Zipursky SL, Darnell J. Cell-to-cell signaling: hormones and receptors. In: *Molecular Cell Biology*. 3rd ed. New York: Scientific American Books; 1995. p. 853-924.
16. Lewin B. Oncogenes and cancer. In: *Genes VII*. New York: Oxford University Press; 2000. p. 875-912.
17. Adjei AA. Blocking Oncogenic Ras Signaling for Cancer Therapy. *Journal National Cancer Institute* 2001; 93:1062.
18. Bos JL. *ras* oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989;49:4682-9.
19. Suarez HG. Genetic alterations in human epithelial thyroid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:531-46.
20. Suarez HG. Molecular basis of epithelial thyroid tumorigenesis. *CR Acad Sci* 2000;323:519-28.
21. Fagin JA. Genetic basis of endocrine disease 3: Molecular defects in thyroid gland neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1398-400.
22. Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS, Williams ED, Goyns M, Stringer B, et al. High frequency of *ras* oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis. *Oncogene* 1989;4:159-64.
23. Suarez HG, du Villard JA, Severino M, Caillou B, Schlumberger M, Tubiana M, et al. Presence of mutations in all three *ras* genes in human thyroid tumors. *Oncogene* 1990;5:565-70.
24. Namba H, Rubin SA, Fagin JA. Point mutations of *ras* oncogenes are an early event in thyroid tumorigenesis. *Mol Endocrinol* 1990;4:1474-9.
25. Nikiforov YE, Nikiforova MN, Gnepp DR, Fagin JA. Prevalence of mutations of *ras* and *p53* in benign and malignant thyroid tumors from children exposed to radiation after the Chernobyl nuclear accident. *Oncogene* 1996;13:687-93.
26. Suchy B, Waldmann V, Klugbauer S, Rabes HM. Absence of *RAS* and *p53* mutations in thyroid carcinomas of children after Chernobyl in contrast to adult thyroid tumours. *Br J Cancer* 1998;77:952-5.
27. Zachos G, Spandidos DA. Expression of *ras* proto-oncogenes: regulation and implications in the development of human tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 1997;26:65-75.
28. Miyakis S, Sourvinos G, Spandidos DA. Differential expression and mutation of the *ras* family genes in human breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251:609-12.
29. Spandidos DA, Wilkie NM. Malignant transformation of early passage rodent cells by a single mutated human oncogene. *Nature* 1984;310:469-75.
30. Gougopoulou DM, Kiaris H, Ergazaki M, Anagnostopoulos NI, Grigoraki V, Spandidos DA. Mutations and expression of the *ras* family genes in leukemias. *Stem Cells* 1996;14:725-9.
31. Kiaris H, Spandidos DA, Jones AS, Vaughan ED, Field JK. Mutations, expression and genomic instability of the *H-ras* proto-oncogene in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Br J Cancer*, 72:123-8, 1995
32. Papadimitriou K, Yiagnisis M, Tolis G, Spandidos DA. Immunohistochemical analysis of the *ras* oncogene protein in human thyroid neoplasms. *Anticancer Res* 1988;8:1223-8.
33. Golbert L, Leitão AH, Kolling JH, Kimura ET, Martins L, Maia AL. The protooncogenes *H* and *K-ras* are overexpressed in human multinodular goiter. *In press*.
34. Gire V, Wynford-Thomas D. *RAS* oncogene activation induces proliferation in normal human thyroid epithelial cells without loss of differentiation. *Oncogene* 2000;19:737-44.
35. Gire V, Marshall CJ, Wynford-Thomas D. Activation of mitogen-activated protein kinase is necessary but not sufficient for proliferation of human thyroid epithelial cells induced by mutant *ras*. *Oncogene* 1999; 18:4819-32.
36. Saavedra HI, Knauf JA, Shirokawa JM, Wang J, Ouyang B, Elisei R, Stambrook PJ, Fagin JA. The *RAS* oncogene induces genomic instability in thyroid PCCL3 cells via the MAPK pathway. *Oncogene* 2000;19:3948-54.
37. Van Keymeulen A, Roger PP, Dumont JE, Dremier S. TSH and cAMP do not signal mitogenesis through *ras* activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;273:154-8.
38. Tsygankova OM, Kupperman E, Wen W, Meinkoth JL. Cyclic AMP activates *ras*. *Oncogene* 2000; 19:3609-15.
39. Shirokawa JM, Elisei R, Knauf JA, Hara T, Wang J, Saavedra HI, Fagin JA. Conditional apoptosis induced by oncogenic *ras* in thyroid cells. *Mol Endocrinol* 2000;14:1725-38.
40. Coppa A, Mincione G, Lazzereschi D, Ranieri A, Turco A, Lucignano B, Scarpa S, Ragano-Caracciolo M, Colletta G. Restored expression of transforming growth factor beta type II receptor in *k-ras*-transformed thyroid cells, TGF beta-resistant, reverts their malignant phenotype. *J Cell Physiol* 1997;172:200-8.
41. Turco A, Coppa A, Aloe S, Baccheschi G, Morrone S, Zupi G, Colletta G. Overexpression of transforming growth factor beta-type II receptor reduces tumorigenicity and metastatic potential of *K-ras*-transformed thyroid cells. *Int J Cancer* 1999;80:85-91.
42. Zachos G, Spandidos DA. Transcriptional regulation of the *c-H-ras1* gene by the *P53* protein is implicated in the development of human endometrial and ovarian tumours. *Oncogene* 1998;16:3013-7.
43. Aeschmann S, Kopp PA, Kimura ET, Zbaeren J, Tobler A, Fey MF, et al. Morphological and functional polymorphism within clonal thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:846-51.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DO DIAGNÓSTICO MOLECULAR NO MANEJO DO CARCINOMA MEDULAR DE TIREÓIDE HEREDITÁRIO

MANAGEMENT OF HEREDITARY MEDULLARY THYROID CARCINOMA: CLINICAL IMPLICATIONS OF MOLECULAR DIAGNOSIS

Marcia Khaled Puñales*, Jorge Luiz Gross*, Ana Luiza Maia*

SINOPSE

O carcinoma medular de tireóide (CMT) hereditário pode apresentar-se como componente das síndromes de Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM 2A e 2B) ou Carcinoma Medular de Tireóide Familiar (CMTF). Diferentes mutações no *RET* foram identificadas como responsáveis pelo CMT e estudos recentes sugerem uma correlação entre o genótipo-fenótipo, podendo existir uma grande variabilidade de síndromes clínicas associadas às diferentes mutações. O presente estudo realizou a análise molecular do *RET* em indivíduos com CMT e avaliou a correlação entre fenótipo-genótipo nos afetados e seus familiares. Foram incluídos 57 indivíduos com diagnóstico histopatológico/imunohistoquímico de CMT (10 esporádicos e 47 hereditários, provenientes de 16 famílias). O DNA genômico foi extraído de leucócitos periféricos e os exons 10, 11, 13, 14, 15 e/ou 16 do *RET* amplificados por PCR com *primers* específicos. A presença de mutações foi determinada por SSCP, restrição enzimática e/ou sequenciamento. Das famílias com CMT hereditário, 7 apresentavam NEM 2A, 3 NEM 2A associada à Líquen Amilóide Cutânea (CLA), 3 NEM 2B, 2 CMTF e 1 outras formas hereditárias. Em 6 famílias com NEM 2A, nas 3 com NEM 2A+CLA e nas 2 com CMTF a mutação estava presente códon 634. Enquanto que a outra família com NEM 2A apresentava a mutação no códon 618. Nos indivíduos com NEM 2B foi detectada uma mutação *de novo* no códon M918T. Na família classificada como outros, a mutação também localizava-se no códon 634. O diagnóstico molecular identificou mutações em todos indivíduos com doença hereditária, em 23 indivíduos carreadores sem evidência clínica da neoplasia e em 3 indivíduos com CMT aparentemente esporádico, destacando a importância do rastreamento genético como método diagnóstico.

Unitermos: CMT, proto-oncogene *RET*, NEM 2A, NEM 2B, CMTF.

SUMMARY

Hereditary MTC can occur either alone – familial MTC (FMTC) – or as the thyroid manifestation of multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2) syndromes (MEN 2A and MEN 2B) or others. Three phenotypic subtypes have been reported. MEN 2A(1), MEN 2A(2) and MEN 2A(3). Germline mutations in the *RET* proto-oncogene cause MEN 2 and recent studies suggest a relationship between specific mutations and different phenotypes in MEN 2 syndromes. The purpose of this study was to identify *RET* proto-oncogene mutations and analyze a possible relationship between genotype-phenotype in Brazilian kindred with MTC. A total of 57 patients with histopathological and immunohistochemistry diagnosis of MTC were included. This sample was formed from index cases and affected members of 16 families with hereditary MTC and 10 individuals with sporadic tumors. DNA was extracted from leukocytes of the affected individuals and relatives. Exons 10, 11, 13, 14, 15 and 16 were amplified by PCR, using specific primers. The presence of mutation was determined by SSCP, enzymatic restriction analysis and/or automatic sequencing. The phenotypes of hereditary MTC were as follows: 7 MEN 2A, 3 MEN 2A associated with CLA, 3 MEN 2B, 2 FMTC and 1 other forms. We identified mutations at codon 634 in 6 families with MEN 2A, only one kindred had the mutation at codon 618. The 3 kindred with MEN 2A+CLA, both cases of FMTC and the only

family classified as other hereditary forms of the MTC presented the mutation in codon 634. A mutation at codon M918T was identified in the 3 individuals with MEN 2B. The genetic screening was able to identify 23 asymptomatic carriers and determine the hereditary MTC pattern in 3 individuals with apparently sporadic tumors. In conclusion, genetic testing can identify affected and asymptomatic individuals with hereditary disease, allowing early diagnosis and treatment.

Keywords: MTC, proto-oncogene *RET*, MEN 2A, MEN 2B, FMTC.

* Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Correspondência: Profa. Dra. Ana Luíza Maia - Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, 90035-003 Porto Alegre, RS, Brasil, Fone / fax: 51-3332-5188 ; e-mail: almaia@vortex.ufrgs.br.

Título Abreviado: Mutações no Proto-oncogene *Ret*.

Suporte Financeiro: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e FIPE - HCPA, Brasil.

INTRODUÇÃO

O Carcinoma Medular de Tireóide (CMT), neoplasia das células C ou parafoliculares da tireóide, é responsável por aproximadamente 5 a 8% de todos os tumores malignos da tireóide (1). A apresentação do CMT pode ser esporádica ou hereditária (1,2). A forma esporádica ou não hereditária é a mais comumente encontrada, sendo responsável por aproximadamente 75-80% dos casos. O restante (20-25%) corresponde a forma hereditária, podendo apresentar-se como parte das síndromes genéticas: Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM) 2A e 2B ou Carcinoma Medular de Tireóide Familiar (CMTF) ou outras formas hereditárias (2,3).

A síndrome genética NEM 2A se caracteriza por CMT (95%), feocromocitoma (30 – 50%) e hiperparatireoidismo (10 – 20%) (4,5). A doença adrenomedular é usualmente multicêntrica e bilateral, geralmente detectada após o aparecimento de CMT, com taxa de malignidade inferior a 10% (6). O hiperparatireoidismo ocorre em aproximadamente 10 a 20% dos indivíduos com NEM 2A, acometendo geralmente todas as glândulas paratireóides (7). A lesão histológica mais comumente observada nos estágios iniciais da doença é a hiperplasia glandular, porém se a doença é diagnosticada mais tardiamente a lesão adenomatosa se superpõe a hiperplasia (7). A síndrome NEM 2A foi subdividida em três subtipos fenotípicos, baseando-se na apresentação clínica (4,5): a) NEM 2A (1), que consiste nos indivíduos que apresentam os três componentes da síndrome (CMT, feocromocitoma e hiperparatireoidismo); b) NEM 2A(2), que inclui indivíduos que apresentam CMT e feocromocitoma, sem hiperparatireoidismo; c) NEM 2A (3), que está relacionado a indivíduos com CMT e hiperparatireoidismo, sem feocromocitoma. Outras

associações raras com NEM 2A incluem a presença de líquen amilóide cutânea (CLA) (8,9) ou doença de Hirschsprung (10).

A síndrome NEM 2B caracteriza-se por CMT (90%), ganglioneuromatose (100%) e hábitos marfanóides (65%) e feocromocitoma (45%) (2,3,11). O CMTF consiste na presença de CMT isolado em pelo menos quatro membros da mesma família (2-4). As outras formas de CMT hereditário, consistem no acometimento de dois ou três membros da mesma família com CMT, sem a presença de feocromocitoma ou hiperparatireoidismo (2-4).

Em 1970, foram realizados os primeiros estudos para identificação da mutação genética causadora do CMT, sendo que em 1993 o proto-oncogene *RET* foi identificado como o gene causador da neoplasia (12) e alguns meses após foram identificadas mutações nos exons 10 e 11 (13,14). O proto-oncogene *RET* apresenta 21 exons e codifica um receptor tirosino-quinase expresso nas células derivadas da crista neural (15), incluindo tumores originados dessas células como CMT e feocromocitoma. As mutações descritas estão localizadas basicamente nos exons 10, 11 e 16 (16-20), embora sejam identificadas mutações, com menor frequência, nos exons 13, 14 e 15 (21,22). A proteína *Ret* apresenta um domínio extracelular com uma estrutura homóloga ao gene da família da *cadherin* e outro domínio rico em cisteína, com papel importante na conformação e dimerização das proteínas; além desse domínio, a proteína apresenta ainda um domínio transmembrana e dois domínios intracelulares citoplasmáticos tirosino-quinase (TK1 e TK2), cujo ligante é o denominado *glial derived neurotrophic factor* (GDNF), que atua via receptores a-GDNF (23,24).

Determinados estudos têm demonstrado a associação entre mutações específicas e as diferentes síndromes clínicas associada à NEM (4,5,25). Mais recentemente, alguns

autores sugerem que determinados códons afetados estão correlacionados com uma maior agressividade tumoral (26). Em um estudo multicêntrico, que avaliou 477 famílias com NEM 2 acompanhadas em 18 centros de referência, foi observada a associação de determinadas mutações com a presença ou não dos diferentes componentes da NEM 2 (5). Mutações no códon 634 (exon 11), por exemplo, foram associadas à presença de feocromocitoma e hiperparatireoidismo, sendo que a substituição da cisteína (TGC) por arginina (CGC), que ocorre de modo mais freqüente na NEM 2A não foi detectada em nenhum caso de CMTF. Por outro lado, mutações nos códons 768 (exon 13) e 804 (exon 14) foram identificadas unicamente em casos de CMTF enquanto que as descritas no códon 918 (exon 16) são específicas para a NEM 2B (5). Na rara síndrome de NEM 2A associado ao líquen amilóide cutâneo (CLA) (5), a mutação ocorreu no códon 634 em todos os casos relatados até o momento e na NEM 2A associada à doença de Hirschsprung os códons afetados estão localizados no exon 10 (618 e 620) (5).

Na literatura, a importância do rastreamento genético para o manejo da hereditariedade do CMT é bem determinada (27,28). Recentemente, o diagnóstico molecular do carcinoma medular de tireóide foi implementado no nosso serviço e no presente trabalho relatamos os resultados de 16 famílias avaliadas até o momento, descrevendo o tipo de mutação e a correlação dessas com os diferentes fenótipos nos indivíduos afetados e seus familiares.

MATERIAL E MÉTODOS

A população estudada foi de 57 pacientes com diagnóstico histopatológico de Carcinoma Medular de Tireóide e seus familiares de primeiro grau, provenientes de diferentes estados (Alagoas, Rio Grande do Sul, Rio Janeiro e Paraná) e encaminhados aos ambulatórios de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS e Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR.

Os pacientes e seus familiares foram entrevistados para preenchimento de uma ficha clínica (idade ao diagnóstico e atual, sexo, raça, presença de nódulos, metastases locais e à distância, sinais e sintomas sugestivos de feocromocitoma e/ou hiperparatireoidismo e exames laboratoriais pertinentes). Os pacientes assinaram o termo de consentimento informado e o estudo foi aprovado pela comissão de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Grupo de Pesquisa de Pós-Graduação - PPG n°1991). As informações sobre dados clínicos e laboratoriais, bem como a presença de outras neoplasias associadas ao CMT, feocromocitoma e/ou hiperparatireoidismo, foram obtidas através da revisão de prontuário e/ou informações dos

médicos assistentes. O rastreamento e/ou diagnóstico de feocromocitoma foi realizado através da determinação sérica/urinária do ácido vanil-mandélico, catecolaminas e/ou metanefrinas urinárias. O rastreamento e/ou diagnóstico de hiperparatireoidismo foi determinado através da dosagem sérica de cálcio e PTH.

A classificação do CMT utilizada no estudo foi a classificação operacional de acordo ao Comitê Internacional de Mutações do Proto-oncogene *RET* (*International RET Mutation Consortium*).

Extração DNA e reação polimerase em cadeia (PCR)

O DNA genômico foi extraído dos leucócitos de sangue periférico, através da técnica padrão (29). O fragmento de DNA de interesse foi posteriormente amplificado pela técnica de PCR, utilizando *primers* específicos (tabela 1). As condições utilizadas foram as seguintes: 3 minutos à 94°C seguidos de 35 ciclos (94°C, 1 minuto, 56-60°C, 30 segundos e 72°C, 2 minutos). Cada reação de PCR foi realizada a partir de 100 ng/dl DNA genômico, 20 mM tris (pH 8,4), 0,2 mM de dNTP, 0,5 mM de cada *primer* (*forward* e *reverse*), 2,0 mMol MgCl₂ e 1U de *Taq* polimerase em 50 ml de solução final. Os fragmentos amplificados foram submetidos a eletroforese em gel de agarose à 1,5% e posteriormente à SSCP, restrição enzimática e/ou sequenciamento automático.

Identificação das mutações

A estratégia diagnóstica na identificação das mutações baseou-se inicialmente na busca da mutação no indivíduo índice de acordo as mutações mais freqüentes descritas na literatura, utilizando a técnica de *single strand conformation polymorphism* (SSCP) e/ou restrição enzimática e/ou sequenciamento. Todos os experimentos foram realizados em duplicatas.

SSCP (*Single Strand Conformational Polymorphism*)

Para análise pela técnica de SSCP dos exons 10, 11, 13, 14 e 16, os fragmentos de DNA foram previamente denaturados em formamida e resfriados em gelo antes da aplicação em gel não denaturante. Utilizou-se gel 8-12% policrilamida, 0,8% bis-acrilamida a 8°, 45°, 30°C ou à temperatura ambiente para os exons 10, 11, 13 e 14, à 200-400 mV, durante 2 - 4 horas num aparelho vertical de eletroforese (30,31). O gel foi posteriormente corado com nitrato de prata de acordo a técnica padrão (29). Os fragmentos que apresentavam alteração na migração eram posteriormente submetidos à restrição enzimática e/ou sequenciamento.

Restrição enzimática / Sequenciamento

A técnica de restrição enzimática foi utilizada para análise das mutações detectadas pela técnica de SSCP, utilizando enzimas de restrição específicas para cada mutação, quando disponíveis (32). Os produtos de PCR foram digeridos com a enzima de restrição apropriada de acordo com as instruções do fornecedor, analisados em eletroforese em gel de agarose à 2% e visualizados por transiluminação ultravioleta (Image Master, Pharmacia). O sequenciamento foi utilizado para determinação das mutações não identificadas por restrição enzimática, SSCP ou para identificar a troca de amino-ácido da mutação, sendo o método utilizado por terminação em cadeia por dideoxynucleotídeos descrito por Sanger (1997) (33), com kit para sequenciamento *ALFexpress AutoCycle Sequencing Kit* e sequenciador automático *ALF Express* (Pharmacia).

RESULTADOS

Aspectos gerais

Foram incluídas no estudo 16 famílias, inicialmente 13 foram consideradas como portadoras de CMT hereditário com base na história familiar e/ou presença de outras neoplasias características das síndromes hereditárias e 13 como esporádicos. Após a análise molecular, três indivíduos pré-classificados como portadores de CMT esporádico apresentavam a forma hereditária da doença, confirmando então 16 famílias com CMT hereditário e 10 indivíduos com CMT esporádico. Foram analisadas 150 amostras, sendo 57 de indivíduos com diagnóstico histopatológico e imunohistoquímico de CMT. Todos os indivíduos com história clínica e/ou laboratorial sugestiva de CMT hereditário, submetidas à análise molecular do proto-oncogene *RET*, incluídos em nosso estudo, apresentaram mutações. O rastreamento molecular foi capaz de identificar 23 indivíduos carreadores, ainda sem manifestação clínica da neoplasia.

Os dados clínicos e laboratoriais das famílias com CMT hereditário e esporádico estão resumidos na tabela 2. De acordo ao comitê internacional da classificação operacional da NEM 2, os fenótipos encontrados foram: NEM 2A, NEM 2A+CLA, NEM 2B, CMTF e outras formas hereditárias (famílias com menos de 4 membros afetados com CMT, sem evidências de feocromocitoma ou doença paratireoidiana no afetado e nos familiares em risco).

Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2A:

Das 7 famílias com NEM 2A avaliadas, 3 famílias apresentavam CMT associado a feocromocitoma e hiperparatireoidismo, caracterizando o fenótipo de NEM 2A(1) e 4 famílias apresentavam CMT associado a

feocromocitoma sem evidência clínica ou laboratoriais sugestivas de hiperparatireoidismo no indivíduo afetado ou nos familiares em risco, caracterizando a síndrome de NEM 2A(2), (tabela 3). Em nosso estudo, seis famílias analisadas apresentavam a mutação TGC@CGC ou TGC@TAC, códon 634 (exon 11) e apenas uma família apresentou a mutação TGC@CGC, códon 618 (exon 10).

Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2A associada à Líquen Amilóide Cutâneo:

Três famílias apresentavam a rara associação de NEM 2A com Líquen Amilóide Cutâneo (CLA). A CLA é definida como lesão de pele pruriginosa, rica em amilóide, localizada preferencialmente na região interescapular. Nas 3 famílias incluídas em nosso estudo este achado foi confirmado pela biópsia da lesão. A mutação localizava-se no domínio extracelular, códon 634 (exon 11), sendo as substituições TGC@CGC (2 famílias) e TGC@TAC (1 família).

Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2B:

Foram incluídos em nosso estudo 3 indivíduos com NEM 2B, cujo os pais não apresentavam nenhuma evidência clínica ou laboratorial sugestiva da síndrome, caracterizando uma mutação *de novo*. As características fenotípicas de um dos indivíduos afetados permitiram o diagnóstico da síndrome durante a infância. Em todos os casos, a mutação identificada se localizava no domínio intracelular tirosino-quinase, ATG@ACG, códon 918 (exon 16).

Carcinoma Medular de Tireóide Familiar:

Devido a rigorosidade dos critérios de classificação do consórcio internacional de NEM 2, foram classificadas apenas 2 famílias com a síndrome de CMTF ou seja, famílias com acometimento com CMT isolado em pelo menos 4 membros, sem evidências clínicas ou laboratoriais de feocromocitoma ou hiperparatireoidismo. A mutação identificada localizava-se no domínio extracelular, TGC@TAC, códon 634 (exon 11).

Outras formas CMT hereditário:

A única família classificada como portadora da outras formas de CMT hereditário, a mutação identificada foi TGC@TAC, códon 634 (exon 11).

CMT esporádico

A análise molecular através de SSCP e/ou restrição enzimática não identificou mutações nas células germinativas dos 10 casos de CMT esporádico avaliados. A utilização dessas técnicas permite excluir mais de 95% das mutações descritas.

DISCUSSÃO

O CMT é um tumor raro, responsável por 5 à 8% de todos tumores malignos da glândula, com padrão de herança autossômica dominante, maligna, de difícil diagnóstico precoce e de elevada taxa de mortalidade quando diagnosticada tardiamente. A aplicação do rastreamento genético para o manejo adequado da hereditariedade do Carcinoma Medular de Tireóide é de fundamental importância, já que o diagnóstico precoce determina a conduta terapêutica e o prognóstico da doença no indivíduo afetado e em seus familiares. Os nossos resultados confirmam os dados da literatura e indicam que o rastreamento genético é decisivo para realização da conduta terapêutica adequada.

O perfil agressivo do tumor foi evidenciado pela presença de metástases locais e a distância e pela idade de acometimento. De acordo com o esperado, a lesão descrita no exame anatomopatológico de tireóide de todos os casos de CMT hereditário avaliados foi multicêntrica e multifocal. No entanto, em 2 casos sugestivos de doença esporádica, o exame anatomopatológico também revelou a presença de lesão multifocal e multicêntrica, o que levantou a hipótese de CMT hereditário, fato este excluído através da análise molecular.

Antes do advento das técnicas de biologia molecular, o rastreamento dos familiares em risco de CMT era realizado através de testes de estímulo seriados com pentagastrina ou cálcio (34,35). Além do alto índice de resultados falso-negativos, à presença de efeitos colaterais, tornavam-no de difícil realização (34,35). Um estudo comparativo entre o rastreamento clínico e a análise de DNA em famílias com NEM 2, concluiu que o diagnóstico molecular é superior na identificação do gene mutado em indivíduos carreadores e em risco para o desenvolvimento da síndrome (34). O teste genético deve ser indicado em famílias com mutação conhecida no proto-oncogene *RET*, sendo a identificação de membros não carreadores suficiente para encerrar a investigação desses indivíduos e de seus descendentes (34).

Nossos dados quanto a correlação entre genótipo-fenótipo da síndrome foram semelhantes aos descritos na literatura, que observaram que alguns tipos de mutações têm uma probabilidade maior ou menor de apresentar um determinado componente da síndrome (5). Um exemplo dessa associação foi a mutação encontrada no códon 634 (exon 11), com a troca do aminoácido cisteína por arginina (TGC@CGC), a mais encontrada em todos os indivíduos com CMT, feocromocitoma e/ou hiperparatireoidismo (NEM2A) e

não detectada em nenhum caso de CMTE. Essas mutações no códon 634 apresentam uma frequência maior de hiperparatireoidismo e feocromocitoma do que mutações em outros códons, sendo que o hiperparatireoidismo é mais comum quando a mutação é do subtipo cisteína@arginina (5). Em nosso estudo, a grande maioria das mutações encontradas nas famílias com a síndrome de NEM 2A, inclusive na variante com CLA e as famílias com CMTE, localizaram-se no códon 634 do exon 11. Nos pacientes com NEM 2B incluídos em nosso estudo, encontramos a mutação mais frequente descrita, no códon 918 (exon 16), sendo hoje considerada específica para a síndrome de NEM 2B. Assim como na literatura que em 50% das mutações na NEM 2B são mutações *de novo*, nas 3 famílias com NEM 2B avaliadas, a mutação *de novo* localizava-se no códon 918 do exon 16 (5).

Quanto a rara associação NEM2A e líquen amilóide cutâneo (CLA) descrita somente em 20 famílias na literatura (8,9), em nosso estudo observamos 3 famílias afetadas. É interessante observar que famílias com CLA não associado à NEM não apresentam mutações no proto-oncogene *RET* (5).

O rastreamento molecular foi capaz de identificar 23 indivíduos carreadores, ou seja, sem evidência clínica de carcinoma, sendo que um destes carreadores assintomáticos já apresentava a presença de hiperplasia celular no resultado do exame anatomopatológico, reforçando o conceito de que muitas vezes o tumor já está evidente muitos anos antes da apresentação clínica. Dados atuais demonstram que a mortalidade nesses casos é inferior a 5%, contrastando com a alta mortalidade do tumor e ressaltando a importância da tireoidectomia total como prevenção (36).

O rastreamento genético identifica a maioria dos indivíduos com doença hereditária, permitindo o tratamento precoce, através da tireoidectomia. A avaliação molecular também foi fundamental para identificação de três casos encaminhados como CMT esporádico, que posteriormente foram classificados como hereditários. Esses casos ilustram a necessidade de identificação do rastreamento molecular nos casos de CMT esporádico para excluir a hereditariedade da doença, confirmando relatos que sugerem que o CMT familiar pode existir em contexto aparentemente esporádico (36,37).

Os nossos dados confirmam a importância da aplicação do rastreamento genético para o manejo adequado da hereditariedade do CMT, já que o mesmo permite o diagnóstico precoce, fundamental na conduta terapêutica e no prognóstico da doença no indivíduo afetado e em seus familiares.

Tabela 1. Sequência de primers e respectivos fragmentos:

Exon	Primer	Seqüência Sintetizada	Fragmento
10	RET10F	5'- AGG CTG AGT GGG CTA CGT CT G - 3'	210 pb
	RET10R	5'- GTT GAG ACC TCT GTG GGG CT - 3'	
11	RET11F	5'- ATG AGG CAG AGC ATA CGC AGC C - 3'	347 pb
	RET11R	5'- CTT GAA GGC ATC CAC GGA GAC C - 3'	
13	INT12F	5'- AAC TTG GGC AAG GCG ATG CA - 3'	276 pb
	INT13R	5'- AGA ACA GGG CTG TAT GGA GC - 3'	
14	RET14F	5'- AGG ACC CAA GCT GCC TAC - 3'	294 pb
	RET14R	5'- GCT GGG TGC AGA GCC ATA T - 3'	
16	M2BF	5'- AGG GAT AGG GCC TGG GCT TC - 3'	192 pb
	M2BR	5'- TAA CCT CCA CCC CAA GAG AG - 3'	

Tabela 2. Dados clínicos e laboratoriais dos probandos com CMT:

	CMT Hereditário	CMT Esporádico	p
Idade (média)	36,2±18,5anos	59,2±10,8anos	< 0.01
Nódulo a palpação	16 (100%)	10 (100%)	
AP (multifocal/multicêntrico)	16 (100%)	2 (20%)	
Metástases locais	13 (81,2%)	7 (70%)	
Metástases distância	7 (43,7%)	5 (50%)	
Calcitonina sérica (pg /ml)	1486,2±822,5	2580±1492	

Tabela 3. Características das famílias com Neoplasia Endócrina Múltipla de acordo ao Comitê Internacional:

Fenótipo	Nº Famílias (%)	Codon	Substituição Nucleotídeo	Substituição Aminoácido
NEM 2A	7 (43.7%)			
NEM 2A(1)	3 (18.7%)	634	TGC → TAC TGC → CGC TGC → TGG	Cis → Tir Cis → Arg Cis → Tip
NEM 2A(2)	3 (18.7%)	634	TGC → TAC TGC → CGC TGC → CGC	Cis → Tir Cis → Arg
	1 (6.2%)	618	TGC → CGC	Cis → Arg
NEM 2B	3 (18.7%)	918	ATG → ACG ATG → ACG ATG → ACG	Met → Thre
CMTF	2 (12.5%)	634	TGC → TAC TGC → TAC	Cis → Tir
Outras formas	1 (6.2%)	634	TGC → TAC	Cis → Tir
NEM 2A + CLA	3 (18.7%)	634	TGC → CGC TGC → CGC TGC → TAC	Cis → Arg Cis → Arg Cis → Tir

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pommier RF, Brennan ME Medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol* 1992; 2:393-02.
- Ponder BA. The phenotypes associated with RET mutations in the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Cancer Res* 1999; 59:1736-42.
- Gharib H, McConahew WM, Tiegues RD, Bergstralh EJ, Goellner JR, Grant CS *et al.* Medullary thyroid carcinoma; clinicalpathologic features and Long term follow up of 65 patients treated during 1946 through 1970. *Mayo Clin Proc* 1992;67:934-40.
- Mulligan LM, Marsh DJ, Robinson BG, Schuffenecker I, Zedenius J, Lips CJM *et al.* International RET mutation consortium. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: report of international RET mutation consortium. *J Intern Med* 1995; 238:343-46.
- Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF *et al.* The relationship between specific RET proto-oncogene mutation and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. *Jama* 1996; 276:1575-79.
- Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, Frank S, Chabrier G, Baldet L *et al.* The french calcitonin tumors study group (GETC). Familial medullary thyroid carcinoma with noncysteine RET mutations: phenotype-genotype relationship in a large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3746-3753.
- Casanova S, Rosenberg-Bourgin M, Farkas D. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2A: survey of 100 cases, *Clin Endocrinol* 1993; 38:531-38.
- Ceccherini I, Romei C, Barone V, Pacini F, Martino E, Loviselli A *et al.* Identification of a cys634@tyr mutation of the RET proto-oncogene in a pedigree with multiple endocrine neoplasia type 2a and localized cutaneous lichen amyloidosis. *J Endocrinol Invest* 1994; 17:201-04.
- Gagel R, Levy ML, Donovan DT, Alford BR, Wheeler B, Tschien JA. Multiple endocrine neoplasia type 2 an associated with cutaneous lichen amyloidosis. *Ann Intern Med* 1989; 111:802-06.
- Eng C, Flier JS, Underhill LH. The RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung's disease. *N Engl J Med* 1996; 335:943-51.
- Eng C, Marsh DJ, Robinson BG, Chow CW, Patton MA, Southey MC *et al.* Germline RET codon 918 mutation in apparently isolated intestinal ganglioneuromatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 83:4191-94.
- Mulligan LM, Gardner E, Smith BA, Mathew CG, Ponder BA. Genetic events in tumor initiation and progression in multiple endocrine neoplasia type 2. *Genes Chromosom Cancer* 1993; 6:166-77.

13. Mulligan L. Germ-line mutation of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 A. *Nature* 1993; 363:458-59.
14. Mole SE, Moore JK, Papi L, Ponder MA, Telenius H, Tunnacliffe A *et al.* Germ-line mutation of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 A. *Nature* 1993; 363:458-63.
15. Takahashi M, Cooper GM. Cloning and expression of the RET proto-oncogene encoding a tyrosine-kinase with two potential transmembrane domain. *Oncogene* 1988; 3:571-76.
16. Quadro L, Panariello L, Salvatore D, Carlomagno F, Del Frete M, Nunziata V *et al.* Frequent RET protooncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2a. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:590-94.
17. Mulligan LM, Eng C, Healey CS, Clayton D, Kwok JB, Gardner E *et al.* Specific mutation of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat Genet* 1994; 6:70-74.
18. Eng C, Smith DP, Mulligan LM, Healey CS, Zvelebil MJ, Stonehouse T *et al.* Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 B and related sporadic tumors. *Hum Mol Genet* 1994; 3:237-41.
19. Hofstra RMW, Landsvater RM, Ceccherini I *et al.* A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994; 367:375-.
20. Eng C, Smith DP, Mulligan LM, Healey CS, Zvelebil MJ, Stonehouse T *et al.* A novel point mutation in the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma and in a family with FMTC. *Oncogene* 1995; 10:509-13.
21. Bolino A, Schuffenecker I, Lou Y, Seri M, Silengo M, Tocco T *et al.* RET mutation in exons 13 and 14 of FMTC patients. *Oncogene* 1995;10:2415-19.
22. Gimm O, Marsh DJ, Andrew SD, Frilling A, Dania PL, Mulligan LM. Germline dinucleotide mutation in codon 883 of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2b without codon 918 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3902-04.
23. Jing S, Wen D, Yu Y *et al.* GDNF-induced activation of the ret protein tyrosine kinase is mediated by GDNFR-alpha, a novel receptor for GDNF. *Cell* 1996; 85:1113-.
24. Durbec P, Gutierrez MCV, Kilkenny C. GDNF signaling through the RET receptor tyrosine kinase. *Nature* 1996; 381:789-92.
25. Machens A, Gimm O, Hinze R, Hoppner W, Boehm BO, Dralle H. Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1104-09.
26. Lombardo F, Baudin E, Chiefari E, Arturi F, Bardet S, Caillou B, Conte C, Dallapiccola B, Giuffrida D, Bidart JM, Schlumberger M, Filetti S. Familial medullary thyroid carcinoma: clinical variability and low aggressiveness associated with RET mutation at codon 804. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1674-80.
27. Brandi ML, Gagel RF, Angelli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C *et al.* Consensus: guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5658-71.
28. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E *et al.* Application of genetic screening information to the management of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2. *End Metab Clin Am North* 1996; 25:1-24.
29. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular cloning. A laboratory manual. 2nd Edition.* Cold Spring Harbor Laboratory Press 1989; 6:6.36-49.
30. Ceccherini I, Hofstra RMW, Luo Y, Stulp RP, Barone V, Stelwagwn T. DNA polymorphisms and conditions for SSCP analysis of the 20 exons of the RET proto-oncogene. *Oncogene* 1994; 9:3025-29.
31. Tsai MS, Ledger GA, Khosla S. Identification of multiple endocrine neoplasia, type 2 gene carriers using linkage analysis and analysis of the RET proto-oncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1261-67.
32. Wohllk N, Cote GJ, Evans DB, Goepfert H, Ordonez NG, Gagel RF. Application of genetic screening information to the management of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2. *End Metab Clin Am North* 1996; 25:1-24.
33. Sanger F, Niklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain termination inhibitors. *Proc Nat Acad Sci USA* 1977; 74:5163-69.
34. Lips CJM, Landsvater RM, Hoppener JWM, Geerdink RA, Blijham G, Jansen-Schillhorn van Veen JM *et al.* Clinical Screening as compared with DNA Analysis in Families with Multiple Endocrine Neoplasia type 2 A. *N Engl J Med* 1994; 828-35.
35. Heshmati HM, Gharib H, Van Heerden JA, Sizemore GW. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Am J Med* 1997; 103:60-9.
36. Hansen HS, Topping H, Godballe C, Jäger AC, Nielsen FC. Is thyroidectomy necessary in RET mutations carriers of the familial medullary thyroid carcinoma syndrome? *Cancer* 2000; 89:863-67.
37. Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. Medullary thyroid carcinoma: recent advances and management update. *Thyroid* 1995; 5:407-11.

ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERINSULINEMIA E NÍVEIS DE ANDROGÊNIOS ENDÓGENOS EM MULHERES NA PERI E PÓS-MENOPAUSA

ASSOCIATION BETWEEN HYPERINSULINEMIA AND ENDOGENOUS ANDROGEN LEVELS IN PERI AND POSTMENOPAUSAL WOMEN

Maria Augusta Maturana¹ Poli Mara Spritzer^{1,2}

ABSTRACT

We evaluated the relationship between hyperinsulinemia and anthropometric, metabolic, and hormonal parameters that might contribute to risk for coronary heart disease in 104 peri and postmenopausal women. Plasma glucose, insulin, LH, FSH, sex hormone binding globulin (SHBG), and total testosterone (TT) were determined. Free androgen index (FAI) and fasting insulin to glucose ratio (IGR) were calculated. The cut-off point to define hyperinsulinemia was established at 23 mIU/mg. Mean age was 54.8 years. Mean age at menopause was 47.7 years. Body mass index (BMI) was >25 in 46 patients, and 28 (26.9%) were hyperinsulinemic. BMI, waist circumference, triglycerides, and 2-hour post-glucose insulin levels were significantly higher in hyperinsulinemic patients. Hyperinsulinemic patients had higher TT levels ($p=0.02$), FAI ($p=0.0001$), and lower SHBG levels ($p=0.003$). Positive correlations were observed between IGR and BMI, waist to hip ratio, waist circumference, and triglycerides. IGR and HDL-C were negatively correlated. IGR presented a positive association with TT and FAI, and a negative association with SHBG. FAI contributed positively to IGR, independently of BMI, age, or time since menopause. In conclusion, androgen levels may be important determinants of cardiovascular risk in peri and postmenopausal women. However, this observation should be confirmed by longitudinal studies.

Key words: menopause, androgens, lipoproteins, hyperinsulinemia, triglycerides .

¹ Unidade de Endocrinologia Ginecológica, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brasil.

² Departamento de Fisiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Apoio: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), FAPERGS (Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul) e PRONEX 26/98 (Programa de Apoio aos Núcleos de Excelência em Pesquisa).

Publicado em: *Metabolism*, 51:238-243, 2002.

INTRODUÇÃO

O risco de doença cardiovascular (DCV) é menor em mulheres na pré-menopausa quando comparadas à homens da mesma idade.^{1,2} Contudo, essa vantagem, que tem sido atribuída ao estrogênio ovariano, desaparece até a idade de 75 anos.^{3,4} O mecanismo cardioprotetor do estrogênio endógeno parece envolver ações em lipoproteínas sanguíneas bem como ação direta na função endotelial.⁵ Conseqüentemente, mulheres na pós-menopausa, pela baixa produção de estrogênios, perdem esse efeito protetor.

Outros fatores hormonais e metabólicos também parecem contribuir para o desenvolvimento da DCV. A resistência insulínica e a hiperinsulinemia compensatória,

por exemplo, geralmente são acompanhadas por um conjunto de anormalidades que aumentam o risco para DCV.^{6-8,9} Nesse contexto, recentemente estudamos a associação entre hiperinsulinemia e níveis de óxido nítrico (NO) em mulheres na pós-menopausa, sem doença clínica.¹⁰ Nossos resultados mostraram uma associação negativa e forte entre a relação insulina/glicose (IG) e níveis de NO, em mulheres hiperinsulinêmicas na pós-menopausa, sugerindo que esse pode ser um dos mecanismos responsáveis pelo aumento no risco para DCV nessa população.

A associação clínica entre resistência insulínica, hiperinsulinemia compensatória, obesidade e hiperandrogenismo está bem descrita em mulheres na pré-

menopausa com síndrome dos ovários policísticos.¹¹⁻
¹³ Por outro lado, alguns estudos têm mostrado uma associação entre níveis de insulina e androgênios, em mulheres na pré-menopausa sem evidência de doença clínica.^{14,15} Contudo, pouca atenção tem sido dada a essa associação em mulheres na pós-menopausa,^{16,18} grupo com maior risco para DCV. Portanto, nosso objetivo foi avaliar a associação entre hiperinsulinemia e parâmetros demográficos, antropométricos, metabólicos e hormonais que podem ter efeito no risco para DCV em mulheres na peri e pós-menopausa.

MÉTODOS

Pacientes

Este trabalho incluiu mulheres na peri e pós-menopausa avaliadas em um período de tempo de 20 meses. O estudo foi realizado no ambulatório da Unidade de Endocrinologia Ginecológica, Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. As pacientes foram encaminhadas de postos de saúde da mesma cidade e região metropolitana. Pacientes diabéticas ou com alterações hepáticas, renais ou tireoideanas foram excluídas.

Cento e quatro pacientes na pós-menopausa foram avaliadas. Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1) menopausa, definida como última menstruação há um ano ou 6 meses e níveis de FSH superior a 35 mUI/ml; 2) idade superior a 40 anos; 3) ausência de uso de qualquer medicação com efeito sobre os níveis hormonais ou em lipoproteínas e glicemia nos últimos 3 meses. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e todas as participantes assinaram o termo de consentimento informado.

Protocolo do estudo

Anamnese detalhada e exame físico foram efetuados. Foram mensurados peso, altura, circunferência da cintura, circunferência do quadril, e calculados o índice de massa corporal (IMC, kg/m²) e relação cintura/quadril (RCQ= C/Q). As mensurações da pressão arterial sistólica (primeira fase) e diastólica (quinta fase) foram obtidas com esfigmomanômetro, no antebraço direito, após um tempo mínimo de repouso de 10 minutos, em posição supina. Hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi definida como pressão arterial sistólica igual ou superior a 140 mmHg, pressão arterial diastólica igual ou maior que 90 mmHg, ou uso corrente de medicação anti-hipertensiva.¹⁹

A avaliação laboratorial consistiu de dosagens bioquímicas e hormonais, realizadas no Laboratório de Bioquímica e de Radioimunoensaio do HCPA e no Laboratório de Endocrinologia Molecular e Neuroendocrinologia do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, utilizando

kits comerciais. Todas as coletas de sangue foram realizadas após 3 dias de dieta com 300 g de carboidrato. Duas amostras sanguíneas foram coletadas em veia de antebraço para determinação de glicose e insulina plasmática: uma após período mínimo de jejum de 12 horas e outra após 2 horas de 75 g de glicose. Amostras sanguíneas também foram obtidas para determinação de LH, FSH, globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG) e testosterona total (TT). Todas as coletas de sangue foram realizadas entre 7h30min e 9 hs.

O índice de androgênios livre (IAL) foi estimado dividindo-se T (nmol/L) por SHBG (nmol/L) x 100. Para o cálculo da relação insulina/glicose (IG), insulina em jejum foi dividida por glicemia em jejum, conforme estudos prévios.^{20,21} O ponto-de-corte para definição de hiperinsulinemia foi estabelecido em 23 mUI/mg, levando-se em conta o limite superior de normalidade para insulina (25 mIU/ml) e para glicemia (110 mg/dl).

Dosagens

Foram dosados colesterol total e a fração HDL, determinados a partir de método colorimétrico e enzimático, e calculada a fração LDL a partir da fórmula: LDL= CT – (TG/5+HDL). Os níveis de triglicerídeos (TG) foram mensurados utilizando-se hidrólise enzimática (método GPO-PAP); os de glicemia, em jejum e duas horas após ingestão de 75 g de glicose, foram determinados a partir do método enzimático colorimétrico. Níveis de LH e FSH foram mensurados por ensaio imunofluorimétrico específico (Wallac, Turku, Finland), com coeficientes de variação (CV) intra e interensaio de 6,7% e 11%, respectivamente, para LH e 6,6% e 10,2% para o FSH. A sensibilidade do ensaio era de 0,12 IU/L para o LH, e 0,05 IU/L para o FSH. Níveis de TT foram mensurados com método RIA (DPC, Los Angeles, CA) com sensibilidade de 0,04 ng/ml, e CV intra e interensaio de 8,5% e 10,3%, respectivamente. SHBG foi mensurada por quimioluminescência (DPC, Los Angeles, CA), com sensibilidade de 0,2 nmol/L, e CV intra e interensaio de 6,1% e 8,0%, respectivamente. Níveis de insulina foram mensurados, usando-se anticorpo duplo RIA (CIS bio international, Massachusetts, USA), com sensibilidade de 2,0 mIU/ml e CV intra e interensaio de 7,5% e 9%, respectivamente.

Análise estatística

Os resultados são apresentados como médias ± dp ou medianas e intervalo interquartil. Comparações entre dois grupos foram analisadas pelo teste "t" de Student; comparações entre medianas foram analisadas usando-se Teste Mann-Whitney U. Correlações bivariadas entre variáveis numéricas contínuas foram examinadas usando-se coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman, conforme natureza gaussiana ou não-gaussiana da variável, respectivamente. Um modelo de regressão múltipla foi

ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERINSULINEMIA E NÍVEIS DE ANDROGÊNIOS ENDÓGENOS

utilizado para avaliar a relação entre IG como variável dependente e ITL, idade, tempo de amenorréia e IMC como variáveis independentes.

A análise estatística foi realizada usando-se *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, Chicago, IL, USA), sendo considerado como significativo um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

As características demográficas, antropométricas e hormonais das 104 mulheres deste estudo estão apresentadas na Tabela 1. As pacientes tinham em média 54,8 anos e a idade média da menopausa era de 47,7 anos. Quarenta e seis pacientes apresentaram IMC superior a 25 kg/m² (sobrepeso = 44,2%). Quarenta e duas pacientes (42%) preencheram critérios para diagnóstico de HAS. Nesta amostra, 18 pacientes (19,7%) apresentaram intolerância à glicose.

A Tabela 2 mostra dados clínicos, antropométricos e metabólicos da amostra. Para análise desses dados, as pacientes foram estratificadas em dois grupos de acordo com a relação IG: pacientes normoinsulinêmicas (IG \leq 23 mIU/mg) e hiperinsulinêmicas (IG $>$ 23 mIU/mg). Entre as 104 pacientes, 28 apresentaram uma relação insulina/glicose superior a 23 mUI/mg e foram consideradas como hiperinsulinêmicas (26,9 %). O IMC e a cintura foram significativamente superiores no grupo hiperinsulinêmico. As variáveis metabólicas, níveis de triglicéridos e insulina 2 h pós-glicose também foram superiores em mulheres hiperinsulinêmicas em comparação com as normoinsulinêmicas.

Tabela 1. Dados demográficos, antropométricos e hormonais da população estudada (n=104)

	Média	DP	Mediana	IQ(25-75%)
Idade (anos)	54,8	6,1		
Idade de menopausa (anos)	47,7	4,6		
Tempo de amenorréia (102) (anos)			5,0	2,8 - 11
IMC (kg/m ²)	27,7	4,5		
Cintura (103) (cm)			86	81 - 94,0
RCQ (103)	0,84	0,064		
TA sistólica (99) (mmHg)	128,6	21,6		
TA diastólica (99) (mmHg)	79,9	12,1		
LH (103) (mUI/ml)			29,9	23,1 -40,3
FSH (mUI/ml)			75,9	60 -93,7

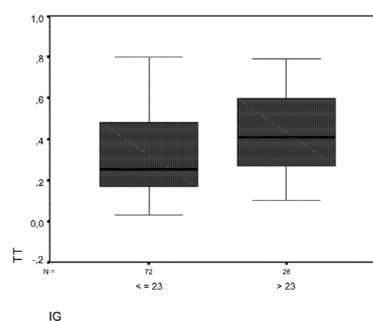
Tabela 2. Parâmetros clínicos, antropométricos em mulheres normo e hiperinsulinêmicas na peri e pós-menopausa

	Grupo normoinsulinêmico	Grupo hiperinsulinêmico	P
	IG \geq 23 μ UI/mg (n=76)	IG $>$ 23 μ UI/mg (n=28)	
Idade (anos)	54,7 \pm 6,3	54,9 \pm 5,62	0,868
Idade da menopausa (anos)	47,5 \pm 4,7	48,1 \pm 4,3	0,545
Tempo de amenorréia(anos)	4,9 (2,6 -11)	5 (2,3 -9,15)	0,461
IMC (kg/m ²)	27,1 \pm 4,8	29,2 \pm 3,5	0,034
Circunferência da cintura (cm)#	85 (79,7 -95,0)	88 (83,5 -94,0)	0,046
RCQ	0,84 \pm 0,06	0,86 \pm 0,05	0,177
Pressão arterial sistólica (mmHg)	128,4 \pm 21,81	128,86 \pm 21,4	0,931
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,8 \pm 11,2	82,71 \pm 14,1	0,152
Glicemia em jejum (mg/dl)	91,2 \pm 11,3	89,3 \pm 8,7	0,425
Glicemia 2 -h (mg/dl)	114,3 \pm 30,6	121,5 \pm 40,09	0,370
Colesterol total (mg/dl)	235,1 \pm 36,5	238,2 \pm 38,62	0,698
HDL-C (mg/dl)	56,1 \pm 12,9	51,39 \pm 9,48	0,079
LDL-C (mg /dl)	155,2 \pm 36,1	154,4 \pm 34,2	0,905
Triglicéridos (mg/dl)#	108 (72,5 -137,5)	135 (105 -191)	0,010
Insulina em jejum (μ UI/ml)#	13,9 (11,2 -17,5)	24,8 (23,0 -29,9)	0,000
Insulina 2 -h (μ UI/ml)#	55,8 (35,1 -93,7)	105 (48 -194,5)	0,005

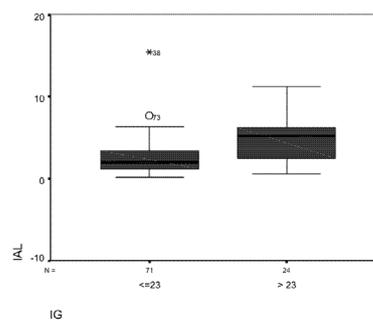
Valores expressos em média + - dp (teste t Student) ou # mediana e intervalo interquartil (25- 75%) (teste Mann-Whitney).

Considerando-se as variáveis hormonais, não se observaram diferenças entre os grupos quanto aos níveis de LH, FSH. Como mostrado na Figura 1, pacientes hiperinsulinêmicas apresentaram níveis significativamente mais elevados de TT (p= 0,02, Figura 1A) e IAL (p= 0,0001, Figura 1B) e níveis menores de SHBG (p= 0,003, Figura 1C).

A



B



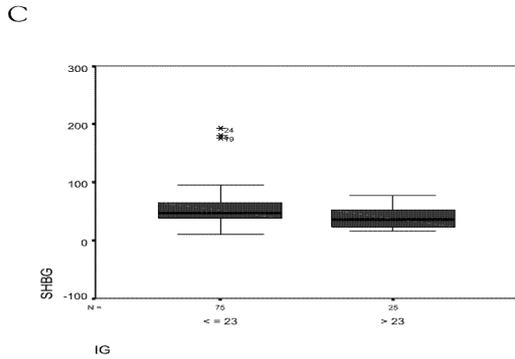


Figura 1. Níveis hormonais em mulheres normo e hiperinsulinêmicas, na peri e pós-menopausa. A) Concentrações de testosterona total; B) Índice de testosterona livre (ITL); C) Níveis de SHBG. A linha transversal em cada caixa, representa a mediana, enquanto as linhas superior e inferior, mostram o intervalo interquartil. As linhas superior e inferior fora da caixa, mostram valor mínimo e máximo.

A Tabela 3 mostra a associação entre IG e variáveis antropométricas, metabólicas e hormonais na amostra de 104 mulheres na pós-menopausa. Correlações significantes e positivas foram observadas entre IG e IMC, RCQ, circunferência da cintura e triglicerídeos. Uma correlação negativa foi observada entre IG e HDL-C. A IG apresentou, ainda, uma correlação significativa e positiva com TT e ITL (Tabela 3 e Figura 2 A) e significativa e negativa com SHBG (Figura 2B).

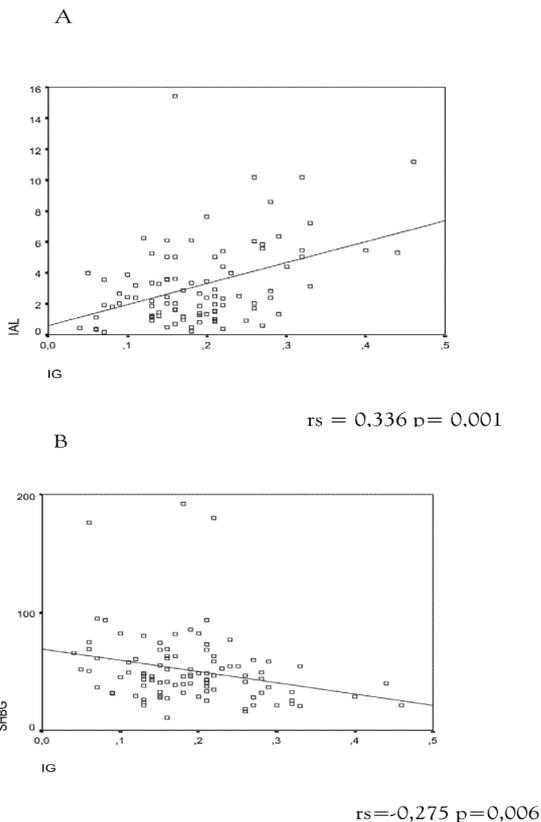


Figura 2. A) Correlação entre razão insulina e glicose (IG) e índice de testosterona livre (ITL) na população estudada (n=104); B) correlação entre IG e SHBG na população estudada (n=104).

Tabela 3. Correlações entre índice IG e variáveis antropométricas, metabólicas e hormonais

Variável	Coefficiente de correlação	P
Idade (anos)	r = 0,06	0,518
Idade de menopausa (anos)	r = 0,052	0,605
Tempo de amenorréia (anos)	rs = - 0,06	0,533
IMC (kg/m ²)	r = 0,298	0,002
Cintura (cm)	r = 0,254	0,010
RCQ	r = 0,213	0,031
Colesterol total (mg/dl)	r = 0,02	0,839
HDL-C (mg/dl)	r = -0,21	0,028
LDL-C (n=99) (mg/dl)	r = -0,07	0,472
Triglicerídeos (mg/dl)	rs = 0,363	0,000
TT (n=101) (ng/ml)	rs = 0,23	0,022

r = coeficiente de correlação de Pearson

rs = coeficiente de correlação de Spearman

Considerando-se os resultados da análise de regressão linear, na qual foi observada correlação significativa entre os índices IG e IAL, um modelo de regressão linear múltipla foi construído, utilizando-se IG como variável dependente, para testar a hipótese de que níveis de IAL poderiam influenciar os níveis de IG. Para testar a influência da idade, obesidade e tempo transcorrido desde a menopausa, sobre a associação entre IAL e IG, foram inseridos como variáveis independentes idade, tempo de amenorréia e IMC.

Como observado na Tabela 4, o IAL apresentou uma correlação positiva e significativa com IG, independentemente do IMC, idade ou tempo de amenorréia.

Tabela 4. Modelo de regressão múltipla, do índice IG versus idade, tempo de amenorréia, ITL e IMC

Variáveis independentes	Variável dependente: IG	
	Coefficiente β	P
Idade	-0,009	0,949
Tempo de amenorréia	-0,022	0,871
ITL	0,366	0,000
IMC	0,250	0,011
R ² = 0,233		

DISCUSSÃO

A média de idade da mostra de mulheres pós-menopáusicas incluídas no trabalho (54,8 anos) foi semelhante a outros estudos já publicados.^{16,17} Embora a duração da menopausa não tenha sido um critério de exclusão, a mediana do tempo de amenorréia foi de 5 anos, correspondendo aos anos iniciais da menopausa. Outros estudos excluíram pacientes com tempo de amenorréia superior a 5²² e 10 anos.²³ Assim como outros pesquisadores, caracterizamos menopausa como tempo mínimo de 1 ano de amenorréia.^{17,18,24} Porém, também incluímos pacientes com, no mínimo, 6 meses de amenorréia; para estes casos, adotamos critério adicional de inclusão, ou seja, níveis de FSH > 35 mUI/ml, como proposto por Sites *et al.*²⁵ Portanto, a presente amostra pode ser definida como sendo constituída de mulheres na peri e pós-menopausa.

Neste estudo, a relação insulina/glicose (IG) foi usada como marcador da sensibilidade insulínica. Estudos prévios têm mostrado que, em pessoas não-diabéticas, níveis de insulina em jejum se correlacionam com medidas diretas de resistência insulínica. Além disso, a relação glicose/insulina tem sido descrita também como indicador eficiente de resistência insulínica em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (PCOS).^{10,20,27,28} Na população em estudo 26 % das mulheres foram consideradas hiperinsulinêmicas, com IG superior a 23 mIU/mg.

Níveis de SHBG também podem ser considerados marcadores de resistência insulínica em humanos.²⁹ A concentração de SHBG é um indicador indireto do balanço androgênio/estrogênio, ou seja, diminuição de SHBG resulta em alteração neste balanço no sentido do androgênio. Nossas pacientes hiperinsulinêmicas apresentaram níveis medianos de SHBG inferiores aos das pacientes normoinsulinêmicas. A análise bivariada demonstrou associação negativa entre SHBG e IG, já mostrada em outros estudos.^{17,30}

No presente estudo, examinou-se a hipótese de que a hiperinsulinemia, um fator de risco para DCV, poderia estar associada aos níveis de androgênio endógeno, em mulheres na pós-menopausa sem doença clínica evidente, como já mostrado em mulheres na pré-menopausa.¹⁴ Nossos dados indicam que tal associação existe mesmo dentro dos limites fisiológicos da testosterona total e androgênios livres. Qual das anormalidades (hiperinsulinemia ou níveis alterados de androgênios) pode ser causal, ainda não está claro. Contudo, androgênios estão associados à obesidade central, induzindo resistência à insulina e conseqüente hiperinsulinemia.^{31,32} Além disso, os hormônios sexuais parecem ter um papel no controle dos receptores da insulina.^{33,34} Por outro lado, a hiperinsulinemia pode aumentar a produção de androgênios pelos ovários³⁵ e pode suprimir a produção de SHBG no fígado.³⁶ Em mulheres obesas com PCOS, a diminuição nos níveis de insulina com metformin foi associada com melhora do hiperandrogenismo.³⁷

Na literatura, há evidências mostrando que os androgênios desempenham um papel no controle de metabolismo da glicose e insulina e também podem mediar algumas conseqüências da resistência insulínica sobre o sistema cardiovascular em mulheres na pós-menopausa. Um estudo de base populacional³² mostrou uma associação positiva entre níveis de glicemia em jejum e S-DHEA e uma associação negativa entre glicemia em jejum e SHBG. Haffner *et al.*¹⁷ também mostraram uma correlação negativa entre níveis de SHBG com triglicérides e insulina e uma correlação positiva entre SHBG e níveis de HDL-C em 101 mulheres na pós-menopausa. Após ajuste por IMC e RCQ, as associações negativa entre SHBG e insulina e positiva com HDL-C permaneceram significativas. Nesse estudo, não foi demonstrada associação entre níveis de SHBG e pressão arterial. Outro estudo de Haffner *et al.*¹⁸, também mostrou uma associação entre níveis de androgênios e outros fatores de risco para DCV, em mulheres pós-menopáusicas. Níveis de TT mostraram uma correlação positiva e significativa com colesterol total e pressão arterial sistólica e diastólica e inversa com HDL-C e razão HDL-C/colesterol total. Níveis de testosterona livre foram significativa e inversamente correlacionados com HDL-C e com a razão HDL-C/colesterol total.

Em recente estudo realizado em mulheres pré-menopáusicas, com ciclos menstruais regulares, Ivandíc *et al.*¹⁴ observaram uma correlação positiva entre níveis de testosterona livre e insulina em jejum. Porém, essa correlação foi dependente de outras variáveis como o IMC e SHBG. Uma vez que a amostra por nós estudada foi mais homogênea, e as pacientes foram estratificadas pela relação IG somente após inclusão no estudo, foi possível demonstrar uma associação significativa entre níveis de androgênios e a relação IG, independente da idade, tempo de menopausa e obesidade, nestas mulheres na pós-menopausa.

Nossas pacientes hiperinsulinêmicas apresentaram valores superiores de IMC, circunferência da cintura e níveis de triglicérides e androgênios, bem como menor concentração de SHBG. Os resultados de vários estudos indicam a importância da circunferência da cintura como variável antropométrica útil para identificar pacientes com maior risco para alterações metabólicas. Obesidade em geral, e especialmente distribuição central de gordura corporal, estão associadas com resistência insulínica.²⁵ Da mesma forma, um estudo feito por Ross *et al.*³⁸ incluiu mulheres obesas (IMC > 27 kg/m²) e mostrou forte correlação entre circunferência da cintura com insulina em jejum e área sob a curva de insulina. Haffner³⁹ mostrou que peso, IMC, circunferência da cintura e RCQ são preditores positivos de diabetes tipo-2, independente de idade e sexo; na análise multivariada, circunferência da cintura foi o único preditor independente de diabetes, em modelo que incluiu outras variáveis antropométricas. Estudos epidemiológicos têm mostrado também que

hiperinsulinemia e resistência insulínica são associadas com alterações metabólicas, como o aumento em níveis de triglicérides e LDL-C, e diminuição em níveis de HDL-C.^{9, 40,41} Embora dentro dos limites de normalidade, níveis mais elevados de triglicérides observados em nossas pacientes hiperinsulinêmicas confirmam esses achados.

Os efeitos da transição menopáusicas na sensibilidade à insulina ainda não estão bem estabelecidos. Berger *et al.*⁴² mostraram que níveis de insulina foram significativamente mais elevados em mulheres na pós-menopausa comparadas àquelas na pré-menopausa. Matthews *et al.*⁴³, por outro lado, mostraram que a menopausa natural não afetou níveis plasmáticos de insulina e glicose. Adicionalmente, Peters *et al.*²⁴ não encontraram diferença com significância estatística entre níveis de insulina de 93 mulheres pré-menopausicas e de 93 pacientes pós-menopausicas pareadas por idade. Em outro estudo, mulheres na pós-menopausa apresentaram um aumento em níveis de insulina em comparação a mulheres na pré-menopausa pareadas por idade.⁴⁴

Embora no presente estudo nosso objetivo não tenha sido avaliar o papel da menopausa *per se* na resistência insulínica, a ausência de diferença significativa entre pacientes normo e hiperinsulinêmicas em relação às variáveis idade, idade da menopausa e tempo de amenorréia sugere que esses fatores não exerçam influência sobre a sensibilidade insulínica, neste grupo de pacientes. Além disso, idade e tempo de menopausa não se correlacionaram com a relação IG. Resultado similar foi encontrado por Barret-Connor *et al.*¹⁶ em grande estudo que avaliou 869 mulheres na pós-menopausa. Esses autores observaram uma elevação dos níveis plasmáticos de glicemia com a idade, mas não da insulina.

Em conclusão, nossos dados indicam uma associação entre hiperinsulinemia e níveis séricos de androgênios em mulheres peri e pós-menopáusicas, sem doença clínica evidente. Os resultados apresentados sustentam a noção de que níveis de androgênios podem ser importantes determinantes para a presença de fatores de risco para DCV. Estudos longitudinais, entretanto, são ainda necessários para confirmar a relevância clínica dos androgênios em determinar risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tunstall-Pedoe, H., Kuulasmaa, K., Amouyel, P., Arveiler, D., Rajakangas, A.-M., Pajak, A. (1994). Myocardial infarction and coronary deaths in the WHO MONICA Project: registration procedures, event rates and case fatality rates in 38 populations from 21 countries in 4 continents. *Circulation*, **90**, 583-612.
2. Barrett-Connor, E., Bush, T.L. (1991). Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA*, **265**, 1861-7.
3. Assmann, G., Carmena, R., Cullen, P., Fruchart, J.-C., Jossa, F., Lewis, B., Mancini, M., Paoletti, R. (1999).. Coronary heart disease: reducing the risk: a worldwide view. International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease. *Circulation*, **100**, 1930-8.
4. Skafar, D. F., Xu, R., Morales, J., Ram, J., Sowers, J. R. (1997). Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **90**, 3913-8.
5. Lieberman, E. H., Gerhard, M. D., Uehata, A., Walsh, B. W., Selwyn, A. P., Ganz, P., Yeung, A. C., Creager, M. A. (1994). Estrogen improves endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann. Intern. Med.*, **121**, 936-41.
6. Reaven, G. M. (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, **37**, 1595-607.
7. Reaven, G. M. (1993). Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Ann. Rev. Med.*, **44**, 121-31.
8. DeFronzo, R. A., Ferrannini, E. (1991). Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, **14**, 173-94.
9. Haffner, S. M., Valdez, R. A., Hazuda, H. P., Mitchel, B. D., Morales, P. A., Stern, M. P. (1992). Prospective analysis of the insulin- resistance syndrome (síndrome X). *Diabetes*, **41**, 715-22.
10. Spritzer, P.M., Maturana, M. A., Farias, A., Bittencourt Jr., P. I. H. (2000). Nitric oxide levels and hyperinsulinemia in postmenopausal women: relationship with hormonal, metabolic, and anthropometric measurements. *Gynecol. Endocrinol.*, **14**, 73. [abstract OP87]
11. Wild, R. A. (1996). Metabolic and cardiovascular issues in women with androgen excess. *The Endocrinologist*, **6**, 120-4.
12. Sarrel, P.M. (1998). Cardiovascular aspects of androgens in women. *Semin. Reprod. Endocrinol.*, **16**, 121-8.
13. Dunaif, A., Graf, M., Mandeli, J., Laumas, V., Dobrjansky, A. (1987). Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **65**, 499-507.
14. Ivandic, A., Prpic-Krizevac, I., Sucic, M., Juric, M. (1998). Hyperinsulinemia and sex hormones in healthy premenopausal women: relative contribution of obesity, obesity type, and duration of obesity.

- Metabolism*, 47, 13-9.
15. Sherif, K., Kushner, H., Falkner, B. E. (1998). Sex hormone-binding globulin and insulin resistance in African- American women. *Metabolism*, 47(1), 70-4.
 16. Barret-Connor, E., Schrott, H. G., Greendale, G., Kritz-Silverstein, D., Espeland, M. A., Stern, M. P., Bush, T., Perlman, J. A. (1996). Factors associated with glucose and insulin levels in healthy postmenopausal women. *Diabetes Care*, 19, 333-40.
 17. Haffner, S. M., Dunn, J. F., Katz, M. S. (1992). Relationship of sex hormone- binding globulin to lipid, lipoprotein, glucose, and insulin concentrations in postmenopausal women. *Metabolism*, 41, 278-84.
 18. Haffner, S. M., Newcomb, P. A., Marcus, P. M., Klein, B. E. K., Lein, R. (1995). Relation of sex hormones and dehydroepiandrosterona sulfate (DHEA-SO4) to cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Am. J. Epidemiol.*, 142, 925-34.
 19. Joint National Committee. (1993). The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch. Intern. Med.*, 154-83.
 20. Spritzer, P. M., Poy, M., Wiltgen, M., Lhullier, F. (1998). Endocrine metabolic features in hirsute patients with PCOS or idiopathic hirsutism: the influence of obesity. Proceedings of the Annual Meeting of the Endocrine Society (ENDO'98), New Orleans, USA, p.196. [abstract P1-364]
 21. Spritzer, P. M. The role of age and obesity in patients with idiopathic hirsutism and PCOS. Endocrine and metabolic features (symposium). *Gynecol. Endocrinol.*, 14, 227. [abstract S18]
 22. Cicinelli, E., Ignarro, L. J., Matteo, M. G., Galantino, P., Schonauer, L. M., Falco, N. (1999). Effects of estrogen replacement therapy on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 180(2), 334-9.
 23. The Writing Group for the PEPI Trial. (1995). Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA*, 273, 199-208.
 24. Peters, H. W., Westendorp, I. C. D., Hak, A. E., Grobbee, D. E., Stehouwer, C. D. A., Hofman, A., Witteman, J. C. M. (1999). Menopausal status and risk factors for cardiovascular disease. *J. Intern. Med.*, 246, 521-8.
 25. Sites, C. K., Calles-Escandón, J., Brochu, M., Butterfield, M., Ashikaga, T., Poehlman, E. T. (2000). Relation of regional fat distribution to insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil. Steril.*, 73, 61-5.
 26. Laakso, M. (1993). How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Amer. Epidemiol.*, 42, 1232-41.
 27. Parra, A., Ramirez, A., Espinosa de los Monteros, A. (1994). Fasting glucose/insulin ratio. An index to differentiate normo from hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome. *Rev. Invest. Clin.*, 46, 363-8.
 28. Legro, R. S., Finegood, D., Dunaif, A. (1998). A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83, 2694-8.
 29. Nestler, J. E. (1993). Sex hormone- binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76, 273-4.
 30. Preziosi, P., Barret-Connor, E., Papoz, L., Roger, M., Saint-Paul, M., Nahoul, K., Simon, D. (1993). Interrelation between plasma sex hormone-binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: The Telecom Study. *J. Endocrinol. Metab.*, 76, 283-7.
 31. Larsson, H., Ahren, B. (1996). Androgen activity as a risk factor for impaired glucose tolerance in postmenopausal women. *Diabetes Care*, 19, 1399-403.
 32. Khaw, K. T., Barrett-Connor, E. (1991). Fasting plasma glucose levels and endogenous androgens in non-diabetic postmenopausal women. *Clin. Sci.*, 80, 199-203.
 33. Bertoli, A., Pirro, R., Fusco, A., Greco, A. V., Magnatta, R., Lauro, R. Differences in insulin receptors between men and menstruating women and influence of sex hormones on insulin binding during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 50(2), 246-50.
 34. Godsland, I. F. (1996). The influence of female sex steroids on glucose metabolism and insulin action. *J. Intern. Med. Supp.*, 738, 1-60.
 35. Poretsky, L., Kalin, M. F. (1987). The gonadotropic function of insulin. *Endocr. Rev.*, 8(2), 132-41.
 36. Nestler, J. E., Powers, L. P., Matt, D. W., Steingold, K. A., Plymate, S. R., Rittmaster, R. S., Clore, J. N., Blackard, W. G. (1991). A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone- binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 72(1), 83-9.
 37. Nestler, J. E., Jakubowicz, D. J. (1996). Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 335(9), 617-23.
 38. Ross, R., Fortier, L., Hudson, R. (1996).. Separate associations between visceral and subcutaneous adipose tissue distribution, insulin and glucose levels in obese women. *Diabetes Care*, 19, 1404-10.
 39. Haffner, S. M. (2000). Obesity and metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study. *Br. J. Nutr.*, 83, S67-S70.

40. Howard, B. V. (1999). Insulin resistance and lipid metabolism. *Am. J. Cardiol.*, 84, 28j-32j.
41. Ferrannini, E., Haffner, S. M., Mitchell, B. D., Stern, M.P (1991). Hyperinsulinaemia: the key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*, 34, 416-22.
42. Berger, G.M. B., Naidoo, J., Gouden, N., Gouws, E. (1995). Marked hyperinsulinaemia in postmenopausal, healthy Indian (Asian). *Diabetic Med.*, 12, 788-95.
43. Matthews, K. A., Meilahn, E., Kuller, L., Kelsey, S. F., Caggiula, A. W., Wing, R. R. (1989). Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 321, 641-6.
44. Poehlman, E. T., Toth, M. J., Gardner, A. W. (1995). Changes in energy balance and body composition at menopause: A controlled longitudinal study. *Ann. Intern. Med.*, 123, 673-5.

MECANISMOS MOLECULARES NO HIRSUTISMO: EXPRESSÃO GÊNICA DE ENZIMAS DO METABOLISMO ANDROGÊNICO NO FOLÍCULO PILOSO E ASSOCIAÇÃO COM O DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

MOLECULAR MECHANISMS ON HIRSUTISM: GENE EXPRESSION OF ANDROGEN METABOLIZING ENZYMES IN SCALP HAIR AND ASSOCIATION WITH ETIOLOGICAL DIAGNOSIS

Isabel O Oliveira^{1,2}, Angela D'Avila¹, Ilma S Brum², Poli Mara Spritzer^{1,2}

ABSTRACT

Androgens are the main hormonal regulators of human hair growth and they are related to clinical conditions such as hirsutism. The aim of this study was to analyze the gene expression of androgen receptor (AR), type 1 and type 2 5 α -reductase isoenzymes (5 α R1 and 2) and type 2 17 β hydroxysteroid dehydrogenase (17 β -HSD 2) in plucked scalp hairs from hirsute patients and normal subjects. We studied 33 women with hirsutism [20 with polycystic ovary syndrome (PCOS), 13 with idiopathic hirsutism (IH)]; 15 control women; and 10 control men. Hirsutism was assessed by a modified Ferriman-Gallwey method. Hormonal status was assessed between days 2 and 10 of the menstrual cycle or on any day when the patients were amenorrheic. AR and enzymes mRNA levels were estimated by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). AR expression was similar in all groups. The gene expression of 5 α R2 was not detected in any hair samples analyzed in this study. No differences were found on 5 α R1 mRNA levels between men and normal women (0.78 ± 0.05 vs. 0.74 ± 0.06 , respectively). 5 α R1 gene expression in the plucked hair cells from scalp of normal women (0.85 ± 0.04), PCOS (0.78 ± 0.05) and IH (0.80 ± 0.06) was also similar. 17 β -HSD2 gene expression in hirsute patients was lower (2.2 ± 0.13 and 2.0 ± 0.15 , for PCOS and IH, respectively) than in normal women (3.1 ± 0.17 , $p < 0.05$), and similar to men (1.8 ± 0.22). In conclusion, these results indicate that there are no changes on 5 α R1 gene expression in the plucked hair cells from scalp, related to gender or hirsutism. The lower expression of 17 β -HSD2 mRNA in scalp hairs of hirsute patients suggests androgen metabolism disturbances with predominance of more potent androgens, as occurs in men.

Key words: androgen receptors, hair follicle, hirsutism, 17 β hydroxysteroid dehydrogenase, 5 α -reductase, polycystic ovary syndrome .

¹ Unidade de Endocrinologia Ginecológica, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brasil.

² Departamento de Fisiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Apoio: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), FAPERGS (Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul) e PRONEX 26/98 (Programa de Apoio aos Núcleos de Excelência em Pesquisa).

Correspondência para: Poli Mara Spritzer, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Email: spritzer@ufrgs.br

Este trabalho baseia-se em parte dos resultados de 2 artigos aceitos para publicação: Oliveira et al, Steroids, 2003, no prelo e Oliveira et al, Braz J Med Biol Res, 2003, no prelo

INTRODUÇÃO

O hirsutismo é definido como a presença de crescimento excessivo de pêlos terminais na mulher, em áreas anatômicas características de distribuição masculina. Pode manifestar-se como queixa isolada, em mulheres com ciclos regulares e ovulatórios, denominado de hirsutismo

idiopático (HI) ou como parte de um quadro clínico mais florido, acompanhado de outros sinais de hiperandrogenismo (acne, seborréia, alopecia), virilização (hipertrofia do clitóris, aumento da massa muscular, modificação do tom de voz), distúrbios menstruais e/ou infertilidade ou ainda alterações metabólicas relacionadas com hiperinsulinemia/resistência insulínica. No primeiro

caso, ocorre uma maior sensibilidade da pele aos androgênios, como o Hirsutismo Idiopático¹. Nas outras situações, decorre de um aumento da secreção androgênica dos ovários e/ou adrenais, associado à Síndrome dos ovários policísticos (PCOS), tumores secretores de androgênios, Hiperplasia adrenal forma não-clássica (NC-CAH)^{2,3}.

A fisiopatologia do hirsutismo ainda não foi totalmente esclarecida. Embora a influência dos androgênios no crescimento de pêlos na espécie humana seja indiscutível, o mecanismo de ação, bem como o metabolismo desses hormônios nas células do folículo piloso são processos ainda não completamente estabelecidos. Estudos iniciais apontavam para um papel chave da enzima 5 α -redutase (5 α -R) na gênese do hirsutismo⁴. Entretanto, embora esta enzima seja fundamental para formação de níveis teciduais de dihidrotestosterona (DHT), o aumento da atividade da 5 α -R é insuficiente para explicar, de forma global, essa alteração no crescimento de pêlos^{5-9,1}. Da mesma forma, investigações iniciais sobre o número ou a função de receptores de androgênios (AR) em pele de pacientes hirsutas, não mostraram diferenças daqueles encontrados em mulheres normais^{10,11}. Mais recentemente, a análise de polimorfismos do gene do AR não mostrou correlações com a presença ou ausência de hirsutismo¹²⁻¹⁴, embora a associação do hirsutismo com o processo de inativação do cromossomo X seja defendida em um estudo¹³, mas não evidenciada em outro¹⁴.

Frente a esse quadro de informações ainda incompleto, foi que nos propusemos a investigar mecanismos moleculares do hirsutismo, enfocando a expressão dos genes do receptor de androgênios e de enzimas esteroidogênicas, tais como, a 5 α -redutase tipos 1 e 2 (5 α 1 e 2) e a 17 β -hidroxisteróide desidrogenase tipo 2 (17 β HSD2) em células de cabelos obtidos do escalpo de pacientes hirsutas.

PACIENTES E MÉTODOS

A população do estudo incluiu mulheres com queixa de hirsutismo, que consultaram na Unidade de Endocrinologia Ginecológica do HCPA, durante o período de março de 2000 a março de 2002. Foram selecionadas pacientes com a PCOS ou com HI, sendo excluídas aquelas com NC-CAH, hiperprolactinemia, tumores secretores de androgênios, Síndrome de Cushing, ou distúrbios da função tireóide, conforme descrito anteriormente¹⁵⁻¹⁶.

O diagnóstico de PCOS foi baseado em na presença de hirsutismo, ciclos menstruais irregulares, níveis séricos elevados de LH e/ou da relação LH/FSH, níveis elevados de testosterona (TT) e/ou do índice de androgênios livres (IAL), e evidência ultrassonográfica de aumento bilateral de ovários policísticos, conforme previamente descrito¹⁷⁻¹⁹. O diagnóstico de HI foi baseado na presença de ciclos

menstruais regulares e ovulatórios, níveis séricos normais de androgênios, e sem nenhuma outra doença conhecida²⁰. Trinta e tres pacientes hirsutas foram incluídas, com idade entre 12-42 anos. Estas mulheres ainda não tinham iniciado tratamento hormonal (PCOS= 20; HI= 13).

Foram também incluídos 2 grupos controles: um constituído por 15 mulheres hígidas, com ciclos menstruais regulares (16-37 anos) e outro formado por 10 homens saudáveis (16-29 anos).

O presente estudo foi incluído em um projeto mais amplo, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA e que previa a coleta de sangue para as dosagens hormonais e termo de consentimento informado, que foi obtido de todas as pacientes dos grupos PCOS e HI. Para a coleta dos folículos pilosos, foi obtido consentimento verbal de cada paciente e dos indivíduos dos grupos controle.

PROTOCOLO DE ESTUDO

As medidas antropométricas incluídas no estudo foram: peso corporal, altura, relação cintura-quadril (C/Q = circunferência da cintura registrada no ponto mais estreitado ou na altura do umbigo, e a circunferência do quadril ao nível do grande trocanter), e o índice de massa corporal (BMI = peso corporal em kg dividido pela altura em m²). O escore do hirsutismo foi avaliado pelo método de Ferriman-Gallwey modificado, excluindo as áreas da perna inferior e do ante-braço²¹.

A coleta de sangue foi realizada após uma dieta de 300 g de carboidratos pelo período de 3 dias. A avaliação hormonal e metabólica foi realizada entre os dias 2 e 10 do ciclo menstrual ou em qualquer dia do ciclo quando as pacientes eram amenorréicas. Após jejum de 10 hs, amostras de sangue venoso foram coletadas a partir da veia anti-cubital para determinação dos níveis de glicose e insulina. Amostras de sangue foram também coletadas para a avaliação dos níveis séricos de LH, de FSH, de globulina de ligação de esteróides sexuais (SHBG) e de TT. Todas as amostras foram obtidas entre 8 e 10 horas da manhã. O IAL foi estimado pela fórmula TT: SHBG x 100²²⁻²³.

DOSAGENS HORMONAIS

A Insulina (CIS Bio International, Gif-sur-Yvette, France) e a TT (ICN, Costa Mesa, CA) foram medidas por radioimunoensaio duplo; a SHBG foi medida por quimioluminescência (DPC, Los Angeles, CA, USA); LH foi medido por ICMA (DPC, Los Angeles, CA) e a glicose por um ensaio colorimétrico (Mega Bayer, Frankfurt, Germany).

PROTOCOLO DE RT-PCR

Fios de cabelos anágenos foram coletados por arrancamento a partir do vértice do escalpo de todos os indivíduos participantes do estudo. As raízes dos fios de cabelos foram cortadas e imediatamente congeladas em nitrogênio líquido para transporte ao laboratório de Endocrinologia Molecular e Neuroendocrinologia (Depto de Fisiologia, UFRGS), onde foram processadas. A extração de RNA total e a síntese de uma fita-cópia de DNA (cDNA) foram executadas como previamente descrito²⁴. A reação em cadeia da polimerase precedida por transcrição reversa (RT-PCR) foi padronizada para cada gene de interesse. O gene da b_2 -microglobulina (b_2 -m), uma proteína expressa de forma constitutiva, foi utilizado para ajustar as quantidades de cDNA de cada amostra.

Os fragmentos amplificados a partir de seqüências do cDNA dos genes de interesse tinham os seguintes tamanhos esperados: 400 pb para o AR²⁵; 827 pb para a 17 β -HSD2²⁶; 368 pb para a 5 α -R1²⁷; 566 pb para a 5 α -R2²⁸; e 627 pb para a b_2 -m²⁹.

Amostras de 15 ml das reações de PCR foram submetidas a uma eletroforese em gel de agarose 1,5-2,0%, e visualizadas em luz UV. As bandas foram quantificadas por análises densitométricas usando um sistema de processamento de imagens (ImageMaster VDS, Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden). A análise semi-quantitativa representa o produto da relação gene de interesse/gene da b_2 -m.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram descritos como médias e desvio padrão (\pm DP) ou medianas e intervalo de confiança de 95%. Comparações entre médias foram analisadas pelo teste t de Student, ou pela análise da variância (ANOVA) de uma via, seguida pelo teste de Duncan; comparações entre mediana foram efetuadas usando o teste de Mann-Whitney. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes com $p < 0,05$. Todas as análises foram feitas usando o pacote estatístico SPSS (Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Os dados clínicos e hormonais das pacientes hirsutas com PCOS e HI são apresentados na tabela 1. Em relação à idade e ao escore clínico para hirsutismo, não foi observada nenhuma diferença significativa entre os grupos de pacientes hirsutas. Por sua vez, pacientes hirsutas com PCOS apresentaram IMC, níveis séricos de TT, IAL e LH maiores que as pacientes do grupo das HI, respectivamente.

As concentrações de SHBG foram menores no grupo das PCOS que no grupo das HI.

Tabela 1. Dados clínicos e hormonais de pacientes hirsutas com a Síndrome dos Ovários Policísticos (PCOS) e Hirsutismo Idiopático (HI)

Características	PCOS	HI	P
Idade (anos) ^a	23,0 \pm 1,2	24,3 \pm 1,7	0,524
IMC (kg/m ²) ^a	30,7 \pm 1,4	26,8 \pm 1,1	0,032
C-Q ^b	0,9 (0,8-0,9)	0,8 (0,8-0,9)	0,286
Escore clínico /hirsutismo	15,1 \pm 1,3	13,9 \pm 0,9	0,485
Testosterona (ng/ml) ^a	0,89 \pm 0,07	0,64 \pm 0,06	0,017
IAL ^a	15,3 \pm 1,73	8,8 \pm 1,34	0,005
SHBG ^b (nmol/L)	24,4 (13,3-37,3)	33,9 (22,5-45,2)	0,077
Insulina (μ IU/ml) ^b	28,9 (18,1-41,9)	16,6 (12,1-22,8)	0,000
LH ^b IU/L	4,6 (2,8-9,1)	2,7 (2,1-6,6)	0,056

IMC: índice de massa corporal; C-Q: relação cintura-quadril; SHBG: globulina de ligação de esteróides sexuais; LH: hormônio luteinizante.

^a Os valores são expressos como média \pm DP.

^b Os valores são expressos como mediana e intervalo de confiança de 95%.

Os resultados da análise semi-quantitativa dos níveis de mRNA dos genes de interesse estão apresentados na tabela 2. A expressão do gene da 5 α -R2 não foi detectada em nenhuma das amostras analisadas neste estudo por RT-PCR. Conforme pode se observado, a análise da expressão do gene do AR em células obtidas de fios de cabelos do vértice do escalpo de homens (0,79 \pm 0,09), de mulheres normais (0,63 \pm 0,05) e de pacientes hirsutas [PCOS (0,71 \pm 0,03) e HI (0,79 \pm 0,07)] não demonstrou diferença significativa entre os grupos.

Tabela 2. Análise semi-quantitativa da expressão dos genes do receptor de androgênios e das enzimas 5

	Homens	Mulheres	PCOS	HI	P
AR	0,79 \pm 0,09	0,63 \pm 0,05	0,71 \pm 0,07	0,79 \pm 0,07	NS
5 α -R1	0,78 \pm 0,05	0,74 \pm 0,06	0,78 \pm 0,04	0,80 \pm 0,06	NS
17 β -HSD2	1,8 \pm 0,22	3,1 \pm 0,17*	2,2 \pm 0,13	2,0 \pm 0,15	<0,05

AR= receptor de androgênios; 5 α -R1= 5 α -reductase 1; 17 β -HSD2 =17 β -hidroxiesteróide desidrogenase 2.

Os valores são expressos como média \pm EPM

Os níveis de mRNA do gene da 5a-R1 em células foliculares do escalpo de homens ($0,78 \pm 0,05$), de mulheres normais ($0,74 \pm 0,06$, $p = 0,690$) e de ambos os grupos de pacientes hirsutas, PCOS ($0,78 \pm 0,04$) e HI ($0,80 \pm 0,06$) também foram similares.

Por outro lado, a expressão do gene da 17b-HSD2 foi significativamente menor em pacientes hirsutas não-tratadas ($2,2 \pm 0,13$ e $2,0 \pm 0,15$, para PCOS e HI, respectivamente), em comparação à expressão detectada em mulheres normais ($3,1 \pm 0,17$, $p < 0,05$), e similar àquela observada em homens normais ($1,8 \pm 0,22$).

DISCUSSÃO

Os androgênios são os principais reguladores hormonais do crescimento de pêlos no homem, estando associados a condições clínicas como o hirsutismo. No presente estudo, nossa atenção foi focada sobre aspectos relacionados ao AR e ao metabolismo androgênico em folículos pilosos obtidos de fios de cabelos anágenos coletados do vértice do escalpo de pacientes hirsutas. As raízes desses fios de cabelos coletados por arrancamento contêm principalmente queratinócitos, os quais formam as bainhas radiculares interna e externa. Uma vez que esse procedimento de coleta não é invasivo, apresenta uma grande vantagem em relação à metodologia de excisão por biópsias. Embora as células de folículos pilosos do escalpo não sejam a melhor opção para o estudo do hirsutismo, existem dificuldades éticas para a coleta de amostras a partir da face de pacientes hirsutas, pois seria necessário um grande número de pelos para se obter RNA suficiente para as análises. Além disso, são encontrados poucos dados na literatura sobre os mecanismos moleculares observados em queratinócitos foliculares do escalpo na presença de hirsutismo. Esta é uma região androgênio-sensível em ambos os sexos, além de ser um local de relativa facilidade para se obter amostras. Portanto, torna-se bastante atrativa a investigação de aspectos do metabolismo de androgênios em queratinócitos foliculares do escalpo, particularmente quando é possível comparar indivíduos com uma exposição endógena a níveis altos (PCOS) ou normais (HI) de androgênios circulantes.

Nossos resultados, através da técnica de RT-PCR, mostraram que a expressão do gene do AR em queratinócitos foliculares do escalpo, não é diferente em pacientes hirsutas, mulheres e homens normais. Outros estudos também não foram capazes de demonstrar uma alteração no número ou na capacidade de ligação do AR em fibroblastos de pele pubiana¹⁰⁻¹¹. Da mesma forma, avaliações de polimorfismos do gene do AR e estudos sobre

processos de inativação do cromossomo X não evidenciaram, até agora, uma participação direta do AR na diferenciação de pacientes hirsutas em relação às mulheres não-hirsutas¹²⁻¹⁴.

A enzima 5a-redutase é responsável pela conversão da testosterona e da androstenediona em DHT e androstenediona, respectivamente. Atualmente são descritas duas isoenzimas da 5a-redutase: a 5a-redutase tipo 1, predominante na pele³⁰ e a 5a-redutase tipo 2²⁸, predominante na próstata.

No presente estudo, os níveis de mRNA da 5a-R1 a partir de folículos pilosos coletados do escalpo de homens e de mulheres normais foram similares, confirmando resultados anteriores³¹⁻³². Em contraste, em amostras de pele pubiana de homens normais foi observada uma maior atividade da 5a-redutase do que em pele pubiana de mulheres normais⁵. É possível, portanto, que a regulação da 5a-redutase seja diferente entre queratinócitos foliculares do escalpo e fibroblastos de pele pubiana de indivíduos normais.

Da mesma forma, não foi encontrada uma diferença significativa entre os níveis de mRNA da 5a-R1 em células foliculares do escalpo de pacientes hirsutas e de mulheres normais. Além disso, pacientes com níveis séricos de androgênios aumentados (grupo das PCOS) apresentaram a mesma expressão gênica da 5a-R1 que aquelas pacientes com níveis normais de androgênios (HI). Embora seja bem conhecido que a 5a-R1 é a isoenzima predominante na pele, os resultados obtidos no presente estudo indicam que níveis circulantes de androgênios provavelmente não contribuem para regular a expressão do gene da 5a-R1 em queratinócitos foliculares do escalpo, sugerindo que a 5a-R1 poderia não ser a isoenzima chave no metabolismo local de androgênios nessa região.

Por outro lado, não foi observada a expressão do gene da 5a-R2 nos queratinócitos foliculares do escalpo dos indivíduos analisados no presente estudo. A maioria dos estudos publicados aponta as células da papila dérmica como o compartimento preferencial de localização da 5a-R2^{26,33}, embora uma reação imune positiva para a 5a-R2 também tenha sido observada em queratinócitos foliculares³⁴.

Neste estudo, não investigamos a expressão gênica das isoenzimas da 5a-redutase em outros compartimentos foliculares, tal como a papila dérmica, porque essas células não estão presentes nas raízes de fios de cabelo coletados pela técnica de arrancamento. As células da papila dérmica são obtidas somente por biópsia, as quais constituem um método invasivo e de maior estresse na coleta. Contudo, seria interessante investigar as isoenzimas da 5a-redutase em células da papila dérmica de pacientes hirsutas, uma vez que foi sugerido que essas células são o alvo direto dos

androgênios, regulando por meio de sinais parácrinos a atividade de outras células do folículo piloso (células da matriz do pêlo, melanócitos, e queratinócitos) ⁹.

Com relação ao gene da 17 β -HSD2, nossos resultados mostraram que, em queratinócitos foliculares do escalpo de pacientes hirsutas não-tratadas, sua expressão foi significativamente menor do que a observada em mulheres normais, mas similar à do grupo controle de homens. Essa isoenzima é responsável pela oxidação da testosterona e da DHT em androstenediona e androstanediona, respectivamente, que são androgênios menos potentes.

Recentemente, um aumento na atividade da 17 β -HSD dependente de estrogênio foi descrito em células das bainhas radiculares de folículos pilosos ³⁵. Esse dado está de acordo com nossos resultados, que demonstram maiores níveis de mRNA de 17 β -HSD2 em queratinócitos foliculares do escalpo de mulheres normais do que de homens normais. Por sua vez, os níveis mais reduzidos de mRNA da 17 β -HSD, detectados no escalpo de pacientes hirsutas não-tratadas, parece promover um aumento na concentração de testosterona dentro das células das bainhas radiculares de folículos pilosos. Isso significa que o ambiente hormonal dos queratinócitos foliculares em pacientes hirsutas está alterado, favorecendo a manutenção de altas concentrações de androgênios mais potentes, à semelhança do que ocorre em homens. Além disso, uma vez que no presente estudo foram analisadas pacientes hirsutas com PCOS (com hiperandrogenemia) e HI (com normoandrogenemia), nossos resultados sugerem que a reduzida expressão do gene da 17 β -HSD2 não é dependente dos níveis circulantes de testosterona. Em ambas as situações, observamos uma regulação para baixo dos níveis de mRNA da 17 β -HSD2, provavelmente determinando um aumento da quantidade local de androgênios ativos, os quais poderiam ser usados como substrato para outras rotas do metabolismo de androgênios.

Em conclusão, a expressão do gene do AR em pacientes hirsutas é similar àquela observada em indivíduos normais de ambos os sexos. A expressão do gene da 5 α -R1 em queratinócitos foliculares do escalpo parece não estar relacionada às diferenças no crescimento de pêlos observadas entre homens e mulheres normais, assim como em pacientes hirsutas. A menor expressão gênica da 17 β -HSD2, em queratinócitos foliculares do vértice do escalpo de pacientes hirsutas, sugere um distúrbio no metabolismo de androgênios com predomínio tecidual de androgênios mais potentes, como ocorre em homens. Estudos longitudinais são necessários para melhor esclarecer o papel da 17 β -HSD2 sobre a patogênese do hirsutismo, e para determinar como diferentes tratamentos influenciam o metabolismo de androgênios nas células foliculares de pacientes hirsutas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. (2000). Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev*, 21, 347-362.
2. Dunaif A. (1997). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrinology Rev*, 18, 774-800.
3. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, Dupont B, Stoner E, Levy DJ, Pang S, Levine LS. (1983). Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab*, 57, 320-326.
4. Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. (1974). Steroid 5 α -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science*, 186, 1213-1215.
5. Kuttann F, Mowszowicz I, Schaison G, Mauvais-Jarvis P. (1977). Androgen production and skin metabolism in hirsutism. *J Endocrinol*, 75, 83-91.
6. Mowszowicz I, Melanitou E, Doukani A, Wright F, Kuttann F, Mauvais-Jarvis P. (1983). Androgen binding capacity and 5 α -reductase activity in pubic skin fibroblasts from hirsute patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 56, 1209-1213.
7. Lobo RA, Goebelsmann U, Horton R. (1983). Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 57, 393-397.
8. Serafini P, Lobo RA. (1985). Increased 5 α -reductase activity in idiopathic hirsutism. *Fertil Steril*, 43, 74-78.
9. Randall VA. (1994). Androgens and human hair growth. *Clinical Endocrinology*, 40, 439-457.
10. Eil C, Cutler GB, Jr., Loriaux DL. (1985). Androgen receptor characteristics in skin fibroblasts from hirsute women. *J Invest Dermatol*, 84, 62-65.
11. Mowszowicz I, Melanitou E, Kirchoffer MO, Mauvais-Jarvis P. (1983). Dihydrotestosterone stimulates 5 α -reductase activity in pubic skin fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab*, 56, 320-325.
12. Legro RS, Shahbahrani B, Lobo RA, Kovacs BW. (1994). Size polymorphisms of the androgen receptor among female Hispanics and correlation with androgenic characteristics. *Obstet Gynecol*, 83, 701-706.
13. Vottero A, Stratakis CA, Ghizzoni L, Longui CA, Karl M, Chrousos GP. (1999). Androgen receptor-mediated hypersensitivity to androgens in women with nonhyperandrogenic hirsutism: skewing of X-chromosome inactivation. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1091-1095.

14. Calvo RM, Asuncion M, Sancho J, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. (2000). The role of the CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene and of skewed X-chromosome inactivation, in the pathogenesis of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*, **85**, 1735-1740.
15. Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC, Kuttan F, Mauvais-Jarvis P. (1990). Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, **70**, 642-646.
16. Spritzer P. (2002). Revisitando o Hirsutismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*, **46**, 127-136.
17. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, Morris DV, Price J, Jacobs HC. (1985). Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet*, **2**, 1375-1379.
18. Herter LD, Magalhaes JA, Spritzer PM. (1996). Relevance of the determination of ovarian volume in adolescent girls with menstrual disorders. *J Clin Ultrasound*, **24**, 243-248.
19. Spritzer PM, Poy M, Wiltgen D, Mylius LS, Capp E. (2001). Leptin concentrations in hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism: influence on LH and relationship with hormonal, metabolic, and anthropometric measurements. *Hum Reprod*, **16**, 1340-1346.
20. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. (2000). Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **52**, 587-5.
21. Ferriman DG, Gallwey JD. (1961). Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*, **21**, 1140-1148.
22. Spritzer P. (2001) Mechanism of action of antiandrogens. In: Killick S, editor. *Antiandrogens in gynaecology. Gynecology Forum*, 9-11.
23. Maturana MA, Spritzer PM. (2002). Association between hyperinsulinemia and endogenous androgen levels in peri- and postmenopausal women. *Metabolism*, **51**, 238-243.
24. Silva ISB, Morsch DM, Urnauer L, Spritzer PM (2001). Androgen-induced cell growth and c-myc expression in human non-transformed epithelial prostatic cells in primary culture. *Endocrine Research*, **27**, 153-169, 2001
25. Chang CS, Kokontis J, Liao ST. (1988). Molecular cloning of human and rat complementary DNA encoding androgen receptors. *Science*, **240**, 324-326.
26. Ando Y, Yamaguchi Y, Hamada K, Yoshikawa K, Itami S. (1999). Expression of mRNA for androgen receptor, 5alpha-reductase and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase in human dermal papilla cells. *Br J Dermatol*, **141**, 840-845.
27. Chen W, Zouboulis CC, Fritsch M, Blume-Peytavi U, Kodelja V, Goerdts S, Luu-The V, Orfanos CE (1998). Evidence of heterogeneity and quantitative differences of the type 1 5a-reductase expression in cultured human skin cells: evidence of its presence in melanocytes. *The Journal of Investigative Dermatology*, **110**, 84-89.
28. Andersson S, Berman DM, Jenkins EP, Russell DW (1991). Deletion of steroid 5a-reductase 2 gene in male pseudohermaphroditism. *Nature*, **354**, 159-161.
29. Taplin ME, Bublej GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN, Balk SP. (1995). Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med*, **332**, 1393-1398.
30. Andersson S, Bishop RW, Russell DW (1989). Expression, cloning and regulation of steroid 5a-reductase, an enzyme essential for male sexual differentiation. *The Journal of Biological Chemistry*, **264**, 16249-16255.
31. Schweikert HU, Wilson JD (1974). Regulation of human hair growth by steroid hormones. I. Testosterone metabolism in isolated hairs. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **38**, 811-819.
32. Takayasu S, Wakimoto H, Itami S, Sano S (1980). Activity of testosterone 5a-reductase in various tissues of human skin. *The Journal of Investigative Dermatology*, **74**, 187-191.
33. Asada Y, Sonoda T, Ojima M, Kurata S, Sato T, Ezaki T, Takayasu S (2001). 5a-reductase type 2 is constitutively expressed in the dermal papilla and connective tissue sheath of the hair follicle in vivo but not during culture in vitro. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **86**, 2875-2880.
34. Bayne EK, Flanagan J, Einstein M, Ayala J, Chang B, Azzolina B, Whiting DA, Mumford RA, Thiboutot D, Singer II, Harris G (1999). Immunohistochemical localization of types 1 and 2 5a-reductase in human scalp. *British Journal of Dermatology*, **141**, 481-491.
35. Niiyama S, Happle R, Hoffmann R. (2001). Influence of estrogens on the androgen metabolism in different subunits of human hair follicles. *Eur J Dermatol*, **11**, 195-198.

DIABETE MELITO: DIAGNÓSTICO, CLASSIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO

Jorge L. Gross*, Sandra P. Silveiro*, Joíza L. Camargo*, Angela J. Reichelt*, Mirela J. de Azevedo*

RESUMO

Diabete e alterações da tolerância à glicose são freqüentes na população adulta e estão associados a um aumento da mortalidade por doença cardiovascular e complicações microvasculares. O diagnóstico destas situações deve ser feito precocemente, utilizando métodos sensíveis e acurados, já que mudanças no estilo de vida e a correção da hiperglicemia podem retardar o aparecimento do diabete ou de suas complicações. O teste oral de tolerância à glicose é o método de referência, considerando-se a presença de diabete ou tolerância à glicose diminuída quando a glicose plasmática de 2 h após a ingestão de 75 g de glicose for ≥ 200 mg/dl ou ≥ 140 e < 200 mg/dl, respectivamente. Quando este teste não puder ser realizado, utiliza-se a medida da glicose plasmática em jejum, considerando-se como diabete ou glicose alterada em jejum quando os valores forem ≥ 126 mg/dl ou ≥ 110 e < 126 mg/dl, respectivamente. A medida da glico-hemoglobina não deve ser utilizada para o diagnóstico, mas é o método de referência para avaliar o grau de controle glicêmico a longo prazo. A classificação etiológica proposta atualmente para o diabete melito inclui 4 categorias: diabete melito tipo 1, diabete melito tipo 2, outros tipos específicos de diabete e diabete gestacional. A classificação do paciente é usualmente feita em bases clínicas, mas a medida de auto-anticorpos e do peptídeo C pode ser útil em alguns casos.

Unitermos: diabete melito, diabete tipo 1, diabete tipo 2, critérios diagnósticos, teste oral de tolerância à glicose, glicose plasmática de jejum, glico-hemoglobina.

ABSTRACT

Diabetes mellitus and other categories of impaired glucose tolerance are frequent in the adult population and are associated with an increased risk for cardiovascular disease and microvascular complications. The diagnosis of these entities should be performed early and using sensitive and accurate methods, since lifestyle changes and correction of hyperglycemia may delay the incidence of diabetes and its complications. Glucose tolerance test is the reference method and the diagnosis of diabetes and impaired glucose tolerance are established when the 2 h plasma glucose after the oral intake of 75 g of glucose is ≥ 200 mg/dl or ≥ 140 and < 200 mg/dl, respectively. When it is not possible to perform this test, fasting plasma glucose levels ≥ 126 mg/dl or ≥ 110 and < 126 mg/dl, respectively, are used to establish the diagnosis of diabetes and impaired fasting plasma glucose. Glycohemoglobin should not be used for the diagnosis but it is the reference method for evaluation of the long term glucose control. The etiological classification of diabetes mellitus includes 4 categories: type 1 diabetes, type 2 diabetes, other specific types of diabetes and gestational diabetes. The assignment of the patient in each category usually is made on clinical grounds, however in some case could be necessary the measurement of C-peptide and auto antibodies.

Keywords: diabetes mellitus, type 1 diabetes, type 2 diabetes, diagnostic criteria, oral glucose tolerance test, fasting plasma glucose, glycohemoglobin.

* Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Correspondência: Jorge L. Gross, Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350 Prédio 12 - 4º andar - 900035-003 - Porto Alegre - RS.

INTRODUÇÃO

O diabetes melito inclui um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina e/ou em sua ação (1). A hiperglicemia se manifesta por sintomas como poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia e visão turva ou por complicações agudas que podem levar a risco de vida: a cetoacidose diabética e a síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica. A hiperglicemia crônica está associada a dano, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. Estudos de intervenção demonstraram que a obtenção do melhor controle glicêmico possível retardou o aparecimento de complicações crônicas microvasculares, embora não tenha tido um efeito significativo na redução de mortalidade por doença cardiovascular (2).

Diabetes é uma situação clínica frequente, acometendo cerca de 7,6% da população adulta entre 30 e 69 anos (3) e 0,3% das gestantes (4). Alterações da tolerância à glicose são observadas em 12% dos indivíduos adultos e em 7% das grávidas. Cerca de 50% dos portadores de diabetes desconhecem o diagnóstico (3).

As alterações da tolerância à glicose estão relacionadas a um aumento do risco de doença cardiovascular (5) e de desenvolvimento futuro de diabetes (6). Estudo recente demonstrou que é possível diminuir significativamente a incidência de novos casos de diabetes através de medidas de intervenção como a realização de exercício físico e redução de peso em pacientes com alterações da homeostase glicêmica ainda não classificadas como diabetes (7).

O diagnóstico correto e precoce do diabetes melito e das alterações da tolerância à glicose é extremamente importante, porque permite que sejam adotadas medidas terapêuticas que podem evitar o aparecimento de diabetes nos indivíduos com tolerância diminuída e retardar o aparecimento das complicações crônicas nos pacientes diagnosticados com diabetes.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do diabetes baseia-se fundamentalmente nas alterações da glicose plasmática de jejum ou após uma sobrecarga de glicose por via oral. A medida da glico-hemoglobina não apresenta acurácia diagnóstica adequada e não deve ser utilizada para o diagnóstico de diabetes.

Os critérios diagnósticos baseiam-se na glicose plasmática de jejum (8 horas), nos pontos de jejum e de 2 h após sobrecarga oral de 75 g de glicose (teste oral de tolerância à glicose – TOTG) e na medida da glicose plasmática casual, conforme descrição na Tabela 1. O quadro inclui as diversas categorias diagnósticas para adultos e para o diabetes gestacional.

Tabela 1. Diagnóstico do diabetes e alterações da tolerância à glicose de acordo com valores de glicose plasmática (mg/dl)

Categoria	Jejum	TOTG 75g – 2h	Casual
Normal	< 110	< 140	
Glicose plasmática de jejum alterada	≥ 110 e < 126		
Tolerância à glicose diminuída	< 126	≥ 140 e < 200	
Diabetes melito	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas
Diabetes gestacional	≥ 110	≥ 140	

Para que o diagnóstico seja estabelecido em adultos fora da gravidez, os valores devem ser confirmados em um dia subsequente, por qualquer um dos critérios descritos. A confirmação não é necessária em um paciente com sintomas típicos de descompensação e com medida de níveis de glicose plasmática ≥ 200 mg/dl.

Para o diagnóstico do diabetes em crianças que não apresentam um quadro característico de descompensação metabólica com poliúria, polidipsia e emagrecimento ou de cetoacidose diabética, são adotados os mesmos critérios diagnósticos empregados para os adultos. Quando houver a indicação de um TOTG, utiliza-se 1,75 g/kg de glicose (máximo 75g).

Em 1997, a Associação Americana de Diabetes (ADA) (1) propôs que os critérios diagnósticos fossem fundamentados principalmente na medida da glicose plasmática de jejum. Anteriormente, o diagnóstico de diabetes era baseado em critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) (8), definidos como glicose plasmática de jejum ≥ 140 mg/dl e/ou glicose plasmática 2 h após sobrecarga oral de 75 g de glicose ≥ 200 mg/dl. No entanto, não havia uma correspondência entre estes 2 valores. Apenas 25% dos pacientes com glicose plasmática de 2 h ≥ 200 mg/dl no TOTG apresentavam glicose plasmática de jejum ≥ 140 mg/dl. O valor de glicose plasmática de 2 h no TOTG ≥ 200 mg/dl foi definido devido a sua associação com o desenvolvimento de complicações microvasculares específicas do diabetes.

A relação entre a glicose plasmática de jejum e o valor de 2 h no TOTG e o aparecimento de retinopatia diabética foram analisados em estudos realizados em índios Pima (9), em egípcios (10) e na população americana avaliada pelo *III National Health and Nutrition Examination Survey* (1). Com base nestes estudos, a ADA recomendou que fosse adotado o valor de glicose plasmática de jejum ≥ 126 mg/dl, pois representa o ponto a partir do qual há um aumento acentuado no aparecimento de retinopatia e corresponde ao valor de glicose plasmática 2h após sobrecarga de glicose oral de ≥ 200 mg/dl.

A medida apenas da glicose plasmática de jejum é considerada pela ADA o método de escolha para o diagnóstico do diabetes e o teste oral de tolerância à glicose não deveria ser utilizado rotineiramente, apenas em algumas situações clínicas ou para fins de pesquisa (1). A glicose plasmática de jejum é mais econômica, de fácil execução, favorecendo a realização em um maior número de pessoas e apresenta um menor coeficiente de variação inter-individual do que o TOTG.

Outra recomendação da ADA (1) foi a introdução da categoria de glicose plasmática de jejum alterada que inclui indivíduos com glicose plasmática de jejum ≥ 110 e < 126 mg/dl. Esta categoria seria equivalente à tolerância à glicose diminuída, isto é, glicose plasmática 2h após TOTG ≥ 140 e < 200 mg/dl.

A publicação destas recomendações originou controvérsias sobre qual o melhor teste diagnóstico: a glicose plasmática de jejum ou o TOTG. O principal argumento contra a realização apenas da glicose plasmática de jejum é que o seu ponto de corte não foi baseado no risco de desenvolver doença macrovascular, mas sim de complicação microvascular (retinopatia). Este aspecto é particularmente importante em pacientes diabéticos já que a doença cardiovascular é responsável por 58% das mortes (11) e estudos de meta-regressão demonstraram que valores de glicose plasmática em jejum acima de 75 mg/dl já constituem um risco progressivo de doença cardiovascular (12). Portanto, a definição de indivíduos de risco para doença cardiovascular utilizando apenas a medida da glicose plasmática de jejum não identificaria uma considerável proporção de indivíduos com risco elevado para o desenvolvimento de doença cardiovascular. Estes indivíduos seriam melhor identificados pelo TOTG, pois cerca de 30% dos indivíduos com glicose plasmática elevada 2 h após TOTG tem glicose plasmática de jejum < 100 mg/dl (13).

Diversos estudos analisaram o papel da glicose plasmática de jejum e da glicose plasmática elevada 2h após o TOTG no desenvolvimento de desfechos cardiovasculares (14), mortalidade por doença cardiovascular (5) e mortalidade em geral (13). Estes estudos demonstraram de forma consistente que valores de glicose 2 h após TOTG ≥ 140 mg/dl e < 200 mg/dl ou ≥ 200 mg/dl associavam-se a aumento da mortalidade em geral (13), de eventos cardiovasculares (5) e de mortalidade cardiovascular (12). Interessante foi a observação de que os valores de glicose plasmática de jejum elevados não foram associados a aumento de mortalidade quando corrigidos na análise estatística pelo efeito da glicose plasmática de 2 h após TOTG (13). O conjunto destes dados indica que a glicose plasmática de jejum elevada é menos sensível para identificar indivíduos de risco para doença cardiovascular e aumento da mortalidade. Além disto, a sensibilidade da glicose plasmática de jejum alterada (≥ 110 e < 126 mg/dl) é menor (26%) do que a que a sensibilidade (50%) da glicose de 2 h alterada no TOTG (≥ 140 mg/dl e < 200

mg/dl) para prever o aparecimento de diabetes.

Provavelmente isto se deve ao fato de que glicose plasmática de jejum elevada e alterações da glicose plasmática após o TOTG não são equivalentes e não identificam o mesmo grupo de risco. As alterações da glicose plasmática de jejum estão mais relacionadas a um aumento da produção hepática de glicose e à diminuição global da secreção de insulina. Por outro lado, o aumento da glicose plasmática após a sobrecarga oral de glicose depende da diminuição do pico inicial de secreção de insulina, que é um mecanismo da patogênese do diabetes mais precoce do que a diminuição global da produção de insulina.

A OMS manteve a recomendação do emprego do TOTG como método ideal para o diagnóstico do diabetes, tanto em bases individuais como em estudos epidemiológicos (15). A ADA também considera o TOTG como o teste de referência para o diagnóstico de diabetes (16), pois é mais sensível para identificar indivíduos com diabetes e alterações da tolerância à glicose. No entanto, a ADA recomenda que a medida da glicose plasmática em jejum seja o método de escolha para diagnóstico de diabetes, pois o TOTG apresenta dificuldades em sua realização, pode causar náuseas, necessita preparação cuidadosa prévia, apresenta maior variabilidade e não é realizado regularmente. Apesar disto, os autores acreditam que as recomendações da OMS são melhor fundamentadas em estudos epidemiológicos e devem servir de referência para o diagnóstico do diabetes. Desta forma, o idealmente o TOTG deve ser empregado como método diagnóstico de diabetes e das alterações da tolerância à glicose sempre que possível, especialmente nas seguintes situações: quando os valores de glicose plasmática em jejum estiverem acima de 110 mg/dl e abaixo de 126 mg/dl; em indivíduos com mais de 65 anos, independente dos valores de glicose plasmática, e em gestantes. A medida da glicose plasmática em jejum apenas, ficaria reservada para os casos em que não fosse possível realizar o TOTG. O TOTG deve ser realizado de forma padronizada conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 2. Padronização do Teste Oral de Tolerância à Glicose

- Alimentação com pelo menos 150g de carboidratos nos 3 dias que antecedem o teste.
- Atividade física habitual.
- No dia do teste, observar jejum de 8 horas (é permitida a ingestão de água).
- Não fumar ou caminhar durante o teste.
- Medicções e intercorrências que podem alterar o teste devem ser cuidadosamente anotadas.
- Ingerir 75g de glicose anidra (~82,5g de glicose monoidratada, dissolvidas em 250-300 ml de água, em, no máximo, 5 minutos.
- Coletar o sangue antes e 2 horas após a ingestão de glicose. O sangue deve ser centrifugado imediatamente para separação do plasma e medida da glicose. Caso não seja possível a separação imediata do plasma, o sangue deverá ser coletado em tubos fluoretados e mantido resfriado (4°C) até a centrifugação.

O rastreamento de diabetes deve ser realizado em todo indivíduo com mais de 45 anos de idade a cada 3 anos, ou mais precocemente e mais freqüentemente em indivíduos assintomáticos quando apresentarem fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes (Tabela 3).

Tabela 3. Fatores de Risco para o Diabetes Melito

- Idade acima de 45 anos
- Obesidade (>120% peso ideal ou índice de massa corporal $\geq 25 \text{kg/m}^2$)
- História familiar de diabetes em parentes de 1º grau
- Diabetes gestacional ou macrosomia prévia
- Hipertensão arterial sistêmica
- HDL-colesterol abaixo de 35mg/dl e/ou triglicérides acima de 250mg/dl
- Alterações prévias da regulação da glicose
- Indivíduos membros de populações de risco (afro-americanos, hispano-americanos e outras)

Aspectos laboratoriais da medida da glicose plasmática

A glicose, idealmente, deve ser medida em plasma livre de hemólise (17). Os anticoagulantes mais comuns (heparina, EDTA, citrato, oxalato) não interferem na dosagem. A glicose no sangue total sofre glicólise a uma velocidade considerável (7mg/dl/h) quando conservada na temperatura ambiente (18-25°C), portanto a amostra deve ser centrifugada imediatamente após a coleta. O plasma deve ser separado das células o mais rápido possível e é estável por 48 horas sob refrigeração (2-8°C). Quando este procedimento não pode ser realizado, é recomendado que a coleta seja feita em tubos acrescidos de um inibidor da glicólise, como o fluoreto de sódio. O sangue total fluoretado, refrigerado ou mantido em banho de gelo, previne a glicólise por 1 hora (18).

O jejum recomendado é de no mínimo 8 horas, tanto para as dosagens de jejum isoladas como para o TOTG (1,15,19).

Os métodos de análise preferidos são os enzimáticos (17) e os métodos químicos estão em desuso por não apresentarem a especificidade adequada. Várias enzimas, com especificidade máxima para a glicose, têm sido empregadas nos reagentes atuais. A glicose oxidase é a mais usada, mas enzimas como a hexoquinase e a glicose desidrogenase também podem ser utilizadas. Os métodos enzimáticos são exatos, precisos, baratos e podem ser facilmente automatizados.

CLASSIFICAÇÃO

A classificação atual do diabetes melito está representada na Tabela 4. As formas mais freqüentes de diabetes são o diabetes tipo 1 e o diabetes tipo 2 e os termos dependente de insulina e não dependente de insulina anteriormente atribuídos respectivamente aos dois tipos de diabetes foram eliminados.

Diabetes melito tipo 1

No diabetes tipo 1 ocorre destruição das células beta do pâncreas, usualmente por processo auto-imune (forma auto-imune; tipo 1A) ou menos comumente de causa desconhecida (forma idiopática; tipo 1B) (20,21). Na forma auto-imune há um processo de insulite e estão presentes auto-anticorpos circulantes (anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico, anti-ilhotas e anti-insulina). De uma forma geral, a instalação do quadro de diabetes tipo 1 auto-imune é relativamente abrupta e muitas vezes o indivíduo pode identificar a data de início dos sintomas.

A partir da década de 80, foi descrita a ocorrência de diabetes de origem auto-imune de instalação insidiosa, denominado de LADA ("latent autoimmune diabetes in adults"). A idade média dos pacientes com LADA é em torno dos 50 anos e por isto estes pacientes são inicialmente classificados de forma errônea como tipo 2 (22). O LADA compartilha com o diabetes tipo 1 a evidência de auto-imunidade e falência de secreção de insulina pela células beta e com o diabetes tipo 2, a idade de instalação e a presença de resistência insulínica (23). Por estas razões, existe a sugestão de que poderia ser considerado um tipo distinto de diabetes.

A forma idiopática do diabetes tipo 1, o tipo 1B, é caracterizada pela ausência tanto de insulite como dos anticorpos relacionados ao diabetes auto-imune, e existe descrição de subtipos desta forma, com instalação e evolução mais abrupta e fulminante em alguns casos (21).

A conseqüência da perda das células beta é a deficiência absoluta da secreção de insulina, o que por sua vez deixa os pacientes suscetíveis à ocorrência de cetoacidose, muitas vezes a primeira manifestação da doença. O quadro de cetoacidose é a expressão máxima da deficiência de insulina e pode também ocorrer na presença de estresse infeccioso, ou de qualquer etiologia ou ser decorrente do uso inadequado da insulina (1,15). No diabetes tipo 1, o intervalo máximo de tempo após o diagnóstico em que o indivíduo pode permanecer sem usar obrigatoriamente insulina, ou seja, período em que não ocorre cetoacidose, é em geral de 1 a 2 anos. Este dado algumas vezes pode ser útil na classificação do indivíduo, já que assume-se que o paciente que necessita de insulina apenas após 2 anos do diagnóstico de diabetes é em geral do tipo 2.

O pico de incidência do diabetes tipo 1 ocorre dos 10 aos 14 anos de idade, havendo a seguir uma diminuição progressiva da incidência até os 35 anos, de tal maneira que casos de diabetes tipo 1 de início após esta idade são pouco frequentes. No entanto, indivíduos de qualquer idade podem desenvolver diabetes tipo 1.

Em geral, os pacientes apresentam índice de massa corporal normal, mas a presença de obesidade não exclui o diagnóstico. Nos casos de diabetes tipo 1 de origem auto-imune, pode haver a associação com outras doenças auto-imune, como a tireoidite de Hashimoto, a doença de Addison e a miastenia gravis entre outras.

Diabetes melito tipo 2

O diabetes tipo 2 é mais comum do que o tipo 1, perfazendo cerca de 90% dos casos de diabetes. É uma entidade heterogênea, caracterizada por distúrbios da ação e secreção da insulina, com predomínio de um ou outro componente (15). A etiologia específica deste tipo de diabetes ainda não está claramente estabelecida como no diabetes tipo 1. A destruição auto-imune do pâncreas não está envolvida. Também ao contrário do diabetes tipo 1, a maioria dos pacientes apresenta obesidade.

A idade de início do diabetes tipo 2 é variável, embora seja mais freqüente após os 40 anos de idade, com pico de incidência ao redor dos 60 anos. Em finlandeses, 97% dos pacientes tipo 2 iniciam o diabetes após os 40 anos de idade (24). Estudos que aliam a obesidade à idade superior a 40 anos indicam este ponto de corte da idade como discriminatório entre os dois tipos de diabetes (25). Por outro lado, outros autores associam a ausência de episódio agudo de cetoacidose e idade superior a 20 anos como indicadores da presença de diabetes do tipo 2 (26). Portanto, a idade de forma isolada parece não definir a classificação, mas se aliada a outras variáveis como obesidade e ausência de cetoacidose podem sugerir o tipo de diabetes. Deve ser levado em conta que, embora a ocorrência de cetoacidose seja característica do estado de deficiência insulínica do tipo 1, o paciente tipo 2 pode apresentar este quadro na vigência de intercorrências graves como infecções ou episódios agudos de doença cerebrovascular (27).

A ocorrência de agregação familiar do diabetes é mais comum no diabetes tipo 2 do que no tipo 1. No entanto, estudos recentes descrevem uma prevalência duas vezes maior de diabetes do tipo 1 em famílias com tipo 2, sugerindo uma possível interação genética entre os dois tipos de diabetes (28).

A diferenciação entre os dois tipos mais comuns de diabetes é em geral relativamente simples e baseia-se fundamentalmente em dados clínicos.

Outros tipos específicos de diabetes

Na medida em que têm sido elucidados os processos de patogênese do diabetes, tanto em relação a marcadores genéticos como aos mecanismos de doença, tem crescido o número de tipos distintos de diabetes, permitindo uma classificação mais específica e definitiva. Portanto, novas categorias têm sido acrescentadas à lista de tipos específicos de diabetes, incluindo defeitos genéticos da célula beta e da ação da insulina, processos de doenças que danificam o pâncreas, diabetes relacionado a outras endocrinopatias e os casos decorrentes do uso de medicamentos (Tabela 4).

Tabela 4. Classificação etiológica do diabetes melito

I. Diabetes tipo 1

- destruição das células beta, usualmente levando à deficiência completa de insulina
 - A. auto-imune
 - B. idiopático

II. Diabetes tipo 2

- graus variados de diminuição de secreção e resistência à insulina

III. Outros tipos específicos

- A. Defeitos genéticos da função da célula β
- B. Defeitos genéticos da ação da insulina
- C. Doenças do pâncreas exócrino
- D. Endocrinopatias
- E. Indução por drogas ou produtos químicos
- F. Infecções
- G. Formas incomuns de diabetes imuno-mediado

IV. Diabetes Gestacional

Recentemente, tem sido dada ênfase a 2 categorias de tipos específicos de diabetes: diabetes do adulto de início no jovem (Maturity Onset Diabetes of the Young - MODY) e diabetes de origem mitocondrial. O tipo MODY engloba um grupo heterogêneo de diabetes sem predisposição para a cetoacidose e sem obesidade, com hiperglicemia leve, com início antes dos 25 anos de idade e com várias gerações de familiares com diabetes, configurando uma herança autossômica dominante. Usualmente, estes pacientes apresentam um defeito de secreção de insulina relacionado a mutações em genes específicos. Estima-se que este tipo de diabetes seja responsável por cerca de 1 a 5% dos casos de diabetes (29). O diabetes de origem mitocondrial ou diabetes com surdez e herança materna caracteriza-se por ocorrer em indivíduos jovens e sem obesidade. Inicialmente a hiperglicemia é leve e pode progredir lentamente para graus mais avançados que necessitam emprego de insulina. Ocorre devido a uma mutação do DNA mitocondrial interferindo com a produção de energia. Os pacientes usualmente apresentam surdez neurossensorial, e distrofia macular e menos freqüentemente pode haver miopatia, cardiomiopatia e doença renal (30).

Diabete melito gestacional

O diabete gestacional é definido como a tolerância diminuída aos carboidratos, de graus variados de intensidade, diagnosticado pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto (1, 15).

Os fatores de risco associados ao diabete gestacional são semelhantes aos descritos para o diabete tipo 2, incluindo, ainda, idade superior a 25 anos, ganho excessivo de peso na gravidez atual, deposição central excessiva de gordura corporal, baixa estatura, crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual, antecedentes obstétricos de morte fetal ou neonatal.

O rastreamento do diabete é realizado a partir da primeira consulta pré-natal, utilizando-se a medida da glicose em jejum e com o objetivo de detectar a presença de diabete pré-existente. A partir da 20ª semana da gravidez, realiza-se outra medida da glicose plasmática de jejum, com ponto de corte de 85 mg/dl (31), visando a detecção do diabete gestacional. Esse ponto de corte apresenta sensibilidade de 69% e especificidade de 68% para o diagnóstico de diabete, e portanto cerca de 35% das gestantes deverão realizar um teste diagnóstico definitivo (31). O TOTG é o procedimento de escolha, mas em pacientes já com glicose plasmática em jejum ≥ 110 mg/dl no rastreamento, apenas uma nova medida da glicose em jejum é suficiente. A interpretação da glicose de jejum como teste de rastreamento do diabete gestacional está descrita na Tabela 5.

Tabela 5. Rastreamento do diabete gestacional através da medida da glicose plasmática de jejum

- < 85 mg/dl: rastreamento negativo (na presença de fatores de risco para o diabete gestacional, repetir a glicose plasmática de jejum ou indicar TOTG-75g em um mês)
- ≥ 85 mg/dl: rastreamento positivo \rightarrow indicar TOTG-75g (se glicose de jejum ≥ 110 mg/dl, confirmar imediatamente com medida de nova glicose de jejum ou com o TOTG-75g).

O diagnóstico de diabete é confirmado com a realização do TOTG solicitado entre as 24ª e 28ª semanas de gestação (15,32,33). Se a gestante apresentar fatores de risco, o TOTG pode ser realizado mais precocemente, a partir da 20ª semana. Os pontos de corte da glicose plasmática para diagnóstico do diabete gestacional estão descritos na Tabela 1. Caso o exame seja normal, mas haja suspeita de diabete na gestação atual (crescimento fetal exagerado, polidrâmnio), deve-se repetir o teste em um mês ou ao redor da 32ª semana de gestação (32).

As mulheres com diabete gestacional devem ser reavaliadas com a medida da glicose de jejum ou com o

TOTG, 6 semanas após o parto, com a finalidade de reclassificação do seu estado metabólico (1, 4, 15, 32).

MÉTODOS LABORATORIAIS ÚTEIS NA CLASSIFICAÇÃO DO TIPO DE DIABETE

Em algumas circunstâncias (diabete com início entre 25 a 30 anos, durante a gravidez e em pacientes em hemodiálise), o diagnóstico do tipo de diabete é mais difícil, podendo ser necessária a utilização de alguns exames laboratoriais para estabelecer a possível causa do diabete. Entre estes, encontram-se marcadores de auto-imunidade, como a medida de auto-anticorpos relacionados à insulite pancreática e a avaliação da reserva pancreática de insulina através da medida do peptídeo C e da fase rápida de secreção de insulina.

Medida dos auto-anticorpos

Anticorpos dirigidos contra componentes das células β têm sido descritos desde a década de 80 e sua presença indica a existência de um processo auto-imune que pode levar a destruição das células beta pancreáticas. Os auto-anticorpos são marcadores do processo auto-imune e não agentes patogênicos (34). Pacientes diabéticos com auto-anticorpos presentes são considerados como do tipo 1 A. Os auto-anticorpos medidos clinicamente são: anticorpos anti-ilhota ("islet cell antibody" = ICA), anti-insulina ("insulin auto antibody" = IAA), anti-desidrogenase do ácido glutâmico ("glutamic acid decarboxylase" = GAD) e anti-insulinoma (IA2). Os ICA são anticorpos policlonais do tipo IgG que reagem com todos os componentes das ilhotas e o anti-GAD e IA2 são subfrações do ICA. Os ICAs foram os primeiros a serem relacionados à presença de diabete tipo 1 auto-imune e são medidos por imunofluorescência indireta, utilizando idealmente pâncreas humano. É um método trabalhoso com muitas exigências técnicas e títulos acima de 1,25 unidades Juvenile Diabete Foundation (JDF) são considerados alterados (35). Estão presentes em cerca de 70 a 80% dos pacientes diabéticos tipo 1 logo após o diagnóstico, mas tendem a desaparecer após 2 a 3 anos de duração da doença. Os anticorpos anti-GAD são encontrados em cerca de 80% dos pacientes tipo 1 de instalação recente (35,36,37) e são ainda detectados em 50% dos pacientes após 10 anos de diagnóstico (34,38). Os anticorpos anti-GAD são medidos através de RIE e valores acima de 1,0 U/ml são considerados como positivos. A especificidade deste teste é em torno de 98% (34,37). A medida dos anticorpos anti-GAD é mais reprodutível e mais simples de ser realizada do que a dos ICA. Em pacientes considerados inicialmente como tipo 2, a presença dos anticorpos anti-GAD foi

superior à presença dos ICA na identificação correta de pacientes com LADA (39,40). Portanto, o anticorpo anti-GAD parece ser o exame de escolha para confirmar o diagnóstico do diabetes tipo 1 auto-imune. Os anticorpos anti-insulina (IAA) são os únicos específicos da célula beta e devem ser medidos antes de iniciar o tratamento com insulina. São medidos por RIE e o resultado é dado como positivo ou negativo. Em crianças com menos de 10 anos de idade, a aparição dos anticorpos anti-insulina pode preceder os outros e nestes casos a sua medida deve ser incluída (37). Os anticorpos anti-IA2 são dirigidos contra uma proteína da família da fosfatase da tirosina, um grupo de enzimas relacionadas à função de receptor e de sinalização intracelular. Estão presentes em 60% dos pacientes no diagnóstico e a avaliação de um subclone do IA2 denominado de ICA512 é disponível (41).

A medida dos anticorpos está indicada principalmente para definir o tipo de diabetes em um paciente já com o diagnóstico estabelecido com o objetivo de evitar o início de tratamento equivocado com agentes orais em pacientes com diabetes tipo 1. Embora não haja ainda procedimento terapêutico efetivo para impedir a evolução para o diabetes franco em indivíduos com auto-anticorpos positivos no sangue e sem alterações da glicemia, a medida destes anticorpos pode ser útil em familiares de 1º grau de pacientes com diabetes tipo 1 para identificar os indivíduos com maior risco de desenvolverem diabetes. Para os familiares portadores de 2 ou mais anticorpos, o risco de desenvolver diabetes em 5 anos é de cerca de 70% (42). O acompanhamento mais de perto destes pacientes permite identificar o aparecimento do diabetes precocemente e assim evitar o aparecimento de episódio de cetoacidose.

Avaliação da reserva pancreática de insulina

A avaliação da reserva pancreática de insulina pode ser necessária quando persistirem dúvidas em relação à classificação do paciente como diabetes tipo 1 ou tipo 2 ou em indivíduos com auto-anticorpos presentes.

Medida do peptídeo-C

A capacidade secretória do pâncreas pode ser analisada através da medida plasmática do peptídeo-C, que é secretado na circulação porta em concentrações equimolares com a insulina, sendo ambos originados da clivagem da pró-insulina. São empregados testes de estímulo de secreção do peptídeo-C utilizando-se a resposta à ingestão de substâncias padrão (Sustacal) ou à injeção endovenosa de glucagon. O método mais utilizado é a medida plasmática do peptídeo-C no basal e após 6 minutos da injeção endovenosa de 1mg de glucagon. Os pacientes tipo 1 apresentam valores médios de peptídeo-C de 0,35 ng/ml no basal e de 0,5 ng/ml após estímulo e os pacientes tipo 2 têm valor médio de 2,1 ng/ml no tempo zero e de 3,3

ng/ml após estímulo (43). Como ponto de corte para classificar os pacientes, deve ser considerado que valores de peptídeo-C acima de 0,9 ng/ml no basal e acima de 1,8 ng/ml após a injeção de glucagon evidenciam reserva de insulina compatível com diabetes tipo 2 e valores inferiores confirmam o diagnóstico de diabetes tipo 1 (25,43). A técnica utilizada para medida do peptídeo-C é a quimiluminescência, disponível em vários laboratórios nacionais. O coeficiente de variação inter e intra-ensaio do método é de 7,5% e 9,8%, respectivamente. Multiplicando-se o valor em ng/ml por 0,331 obtém-se o valor em nmol/l, que é utilizado em vários centros europeus e americanos.

Medida da insulina após estímulo da glicose endovenosa

O teste de tolerância à glicose intravenosa (TTGIV) é um método utilizado para avaliar a primeira fase de secreção de insulina, especialmente em indivíduos positivos para os auto-anticorpos. Nestes pacientes, a diminuição da secreção de insulina é um forte indicativo para o desenvolvimento de diabetes no próximo ano. O teste deve ser realizado após 3 dias de ingestão liberada de pelo menos 150 g/dia de carboidratos e após jejum de 10-16 h. A quantidade de 0,5 g/kg de glicose (máximo de 35 g) é infundida como solução a 25% (diluída em salina) em 3 minutos. Amostras de sangue são colhidas 10 e 5 minutos antes e 1 e 3 minutos após a infusão para medida da insulina plasmática. Os valores de insulina acima do basal em 1 e 3 minutos são somados e o valor da soma abaixo de 48 mU/ml sugere insuficiência das células beta (44). A ausência da primeira fase de secreção de insulina indica que já houve perda de 50% da massa de células beta. A insulina é determinada através de radioimunoensaio (RIE) e vários problemas são descritos em relação à acurácia desta técnica. Fatores como adsorção da insulina no tubo, influência da hemólise e não estabilidade da insulina no plasma interferem na sua medida. De particular importância é a falta de especificidade dos RIEs, que permitem reações cruzadas com moléculas de pró-insulina, causando dificuldade na interpretação dos resultados e também a pouca sensibilidade que torna imprecisas as medidas de quantidades pequenas (45).

AVALIAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO DO PACIENTE DIABÉTICO

Após estabelecido o diagnóstico de diabetes, os pacientes iniciam diversas modalidades de tratamento para corrigir a hiperglicemia, procurando atingir o melhor controle metabólico possível, isto é níveis de glicose em jejum < 110 mg/dl ou pós-prandial < 140 mg/dl ou da glico-hemoglobina abaixo do limite máximo do método

empregado. Os resultados obtidos no Diabete Control and Complications Trial (46) em pacientes com diabete melito tipo 1 e no United Kingdom Prospective Diabete Study (2) em pacientes com diabete melito tipo 2, comprovaram a relação entre o risco de complicações microvasculares e o controle glicêmico. Além disto, a análise observacional dos pacientes acompanhados no UKPDS (47) demonstrou uma associação significativa entre o controle glicêmico e o risco de morbimortalidade cardiovascular. Frente a estes resultados, a obtenção de valores glicêmicos o mais próximo possível da normalidade, com atenção à prevenção de hipoglicemia, se torna mandatária.

Glico-hemoglobina

A medida da glico-hemoglobina (GHb) é o parâmetro de escolha para o controle glicêmico a longo prazo. A GHb reflete o grau de controle glicêmico dos 2 a 3 meses prévios. A medida da GHb deve ser realizada 2 vezes por ano em pacientes com controle glicêmico estável e dentro dos objetivos do tratamento e mais freqüentemente a cada 3 a 4 meses em pacientes com controle glicêmico ainda não ótimo nos quais estão se realizando modificações do tratamento.

A GHb é o produto da reação não-enzimática entre glicose e o grupo amino terminal de um resíduo de valina na cadeia b da hemoglobina. O termo inclui todas as hemoglobinas modificadas com a glicose, incluindo HbA_{1c} e suas frações, bem como as outras hemoglobinas anormais (HbS, HbF, HbC) que, eventualmente, possam estar presentes. A percentagem de GHb depende da concentração de glicose no sangue, do tempo de duração da exposição da hemoglobina à glicose e ao tempo de meia vida dos eritrócitos (~120 dias). Quanto maior a concentração de glicose e maior o período de contato, maior a percentagem da GHb.

Muitos métodos estão sendo usados nos laboratórios clínicos (49). Eles medem a GHb baseados nas diferenças físicas, químicas ou imunológicas entre a fração glicada (HbA_{1c}) e a não-glicada (HbA₀). A cromatografia catiônica (HPLC e minicolunas) e eletroforese usam a diferença de carga entre HbA_{1c} e HbA₀. A cromatografia de afinidade (minicolunas, HPLC, e sistemas automatizados) baseia-se na reação dos grupos *cis-diol*, resultantes da ligação da hemoglobina com a molécula de glicose, com o ácido fenilborônico. Os métodos imunológicos usam anticorpos direcionados ao N-terminal glicado da hemoglobina e são específicos para a fração HbA_{1c}. A carência de padronização limita o uso destes métodos e dificulta a comparação inter-laboratorial de resultados. Os valores fornecidos por um laboratório podem não corresponder aos valores de outro laboratório, mesmo

usando o mesmo método. Não existe concordância entre os valores de referência e a comparação dos resultados é muito difícil. O método recomendado é HPLC de troca iônica. Comitês internacionais trabalham na padronização e unificação dos resultados. O "National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)" (<http://web.missouri.edu/~diabetes/ngsp.html>), patrocinado em parte pela ADA, certifica laboratórios e fabricantes, padronizando os resultados com o centro de referência, que é o laboratório central do "Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)" na Universidade de Missouri (48).

Cuidados devem ser tomados em relação à fração lábil, temperatura, pH, presença de hemoglobinas anômalas, uremia e lipemia. O clínico deve interpretar com cautela os resultados de GHb e deve manter contato com o laboratório para obter informações sobre os valores de referência, as interferências e sobre a padronização com os resultados do DCCT do método que está sendo utilizado. Idealmente, o método usado deve ser certificado pelo NGSP e deve operar sob um rigoroso controle de qualidade interno.

Frutosamina

A frutosamina é uma proteína glicada, constituída principalmente de albumina, que reflete o controle glicêmico em 1 a 2 semanas anteriores, já que a meia-vida da albumina é de 14 a 20 dias (48,49). Embora haja uma boa correlação entre GHb e frutosamina, a medida da frutosamina não deve ser considerada equivalente à da GHb. O papel da frutosamina como um fator preditivo para o desenvolvimento de complicações do diabete ainda não foi determinado. A medida da frutosamina pode ser um método alternativo para avaliar o controle glicêmico dos pacientes portadores de hemoglobinopatias, nos quais a determinação de GHb é prejudicada na maioria dos métodos disponíveis.

A frutosamina é medida pela técnica laboratorial da redução do "nitro bluetetrazolium" (NBT) que é simples, barata e pode ser facilmente automatizada. Os valores de frutosamina podem variar em função de mudanças na síntese e depuração das proteínas que podem ocorrer nas doenças hepáticas e nas doenças sistêmicas agudas, entre outras.

Avaliação da glicemia

A avaliação da glicemia ao longo do dia é uma estratégia importante para se obter o melhor controle metabólico possível. Usualmente esta avaliação é realizada através da obtenção de sangue capilar e colocação em fitas reagentes acopladas a aparelhos que fornecem os resultados

em poucos segundos. De uma maneira geral, os aparelhos de leitura que são bastante acurados com um coeficiente de variação abaixo de 5% (50). Erros comuns podem ocorrer por alteração das fitas decorrentes de exposição ao ar ambiente por longos períodos de tempo e armazenamento de fitas de diferentes lotes em um mesmo frasco.

A auto-monitorização da glicose capilar está indicada para todo o paciente tratado com insulina ou agentes anti-hiperglicemiantes orais (51). Em pacientes com diabetes melito tipo 1 é recomendada a realização de 3 ou mais testes por dia. Pacientes em tratamento intensivo com múltiplas doses de insulina ou em uso de bomba de infusão contínua subcutânea de insulina e gestantes devem também realizar testes pós-prandiais (90 a 120 minutos após as principais refeições) e durante a madrugada, ou quando houver suspeita de hipoglicemia. Em situações de modificações no tratamento ou intercorrências clínicas pode ser necessário realizar exames mais freqüentemente. A freqüência ótima de realização dos testes não está definida para pacientes com diabetes tipo 2, mas depende do tipo do tratamento realizado (agentes orais ou insulina) e da estabilidade do quadro metabólico. Medidas de glicose pós-prandiais podem ser úteis para avaliar o controle metabólico quando os valores de glico-hemoglobina estiverem elevados na presença de valores glicêmicos pré-prandiais adequados.

Recentemente, foram desenvolvidas técnicas não dolorosas e automáticas que permitem uma avaliação não invasiva e mais freqüente da glicose capilar. O "GlucoWatch" é um dispositivo não invasivo automático aprovado pela "Food and Drug Administration" (FDA) dos Estados Unidos. Funciona como um relógio ao redor do punho e extrai glicose através da pele pela aplicação de um potencial (iontoforese), medindo a glicose da amostra extraída através de um sensor eletroquímico enzimático. A extração e leitura levam 20 minutos e podem ser obtidas e visualizadas no mostrador até 3 medidas por hora. A área do braço onde é colocado o relógio deve ser depilada, é necessário repor um gel sensor e trocar o dispositivo de braço a cada 12 horas e fazer nova calibração (com medida de glicose capilar através de aparelhos tradicionais) (52). Pode haver irritação da pele.

Uma outra técnica também aprovado pelo FDA é a de um dispositivo que mede a glicose por método enzimático no fluido intersticial por um período de até 3 dias. Um sensor é colocado no tecido celular subcutâneo e ligado a um aparelho de registro de tamanho aproximado de uma bomba de infusão de insulina. São registradas leituras a cada 15 minutos. Entretanto, a leitura ainda não é feita em um visor simultâneo, mas posteriormente em um microcomputador utilizando um programa específico. Este dispositivo pode ser útil em pacientes em uso de tratamento intensificado (bombas de infusão subcutânea ou múltiplas

doses), para diagnóstico de hipoglicemia não percebida ou ainda em gestantes. Idealmente, no futuro estes dispositivos serão acoplados a sensores de glicose de bombas de infusão contínua de insulina (subcutâneas ou intraperitoniais), de tal maneira que modificações de glicose plasmática sejam automaticamente corrigidas através de modificações na infusão de insulina (52).

Medida da glicose na urina

O uso de fitas reagentes que fazem uma medida semi-quantitativa da glicose na urina é de fácil realização e de baixo custo. Vários fatores, entretanto, limitam seu uso como método para avaliação de controle glicêmico. A glicosúria só se torna positiva quando a sua concentração sérica é superior a 180 mg/dl em pacientes com função renal normal e com valores ainda mais elevados em pacientes com nefropatia diabética. A medida da concentração de glicose obtida através das fitas na urina é alterada pelo volume, reflete o valor médio correspondente ao período do intervalo de coleta e não dá uma idéia de como está a glicose no sangue no momento da realização do teste. Apesar destas limitações, a medida de glicosúria deve ser indicada para pacientes em uso de insulina que não tem condições de realizar medida de glicose capilar antes das refeições e ao deitar (50,51). A realização do teste após as refeições permitiria um controle metabólico mais adequado e tem sido recomendada para pacientes com diabetes melito tipo 2. A medida em uma segunda amostra de urina (dupla micção) não parece ser mais vantajosa do que a medida em uma primeira amostra de urina, independente do horário de coleta (48).

Medida de corpos cetônicos na urina

A presença de cetonúria verificada através de fitas reagentes e associada a elevados níveis de glicose plasmática indica um grave distúrbio metabólico e necessidade imediata de intervenção. É o principal teste para evitar o aparecimento da cetoacidose diabética. O paciente com diabetes melito tipo 1 deve ser orientado a realizar o teste sempre que houver uma alteração importante em seu estado de saúde, principalmente na presença de infecções, quando os valores de glicose capilar forem consistentemente superiores a 240-300 mg/dl, na gestação ou quando houver sintomas compatíveis com cetoacidose diabética (náuseas, vômitos e dor abdominal) (48,50,51). Deve ser lembrado que a presença de corpos cetônicos na urina durante o jejum ocorre em mais de 30% dos indivíduos normais na primeira urina da manhã e que resultados falsamente positivos podem ocorrer na presença de medicamentos com grupo sulfidril, como o captopril. Resultados falso negativos podem ocorrer quando a urina ficar exposta ao ar por longo período de tempo ou quando a urina for muito ácida, como ocorre após ingestão de grande quantidade de vitamina C (51).

REFERÊNCIAS

1. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 20:1183-1197, 1997
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853, 1998
3. Malerbi D, Franco L. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care* 15:1509-1516, 1992
4. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Clinical Practice Recommendations* 2001. *Diabetes Care* 24 (Suppl 1):S77-9, 2001
5. Barzilav JI, Spiekerman CF, Wahl P, Kuller LH, Cushman M, Furberg CD, Dobs A, Polak JF, Savage PJ. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparisons of American Diabetes Association of diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet* 354:622-625, 1999
6. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barret-Connor EL, Dowse GK, Haffner SM, Petit DJ, Sorkin JD, Muller DC, Collins VR, Hamman RF. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 46:701-710, 1997
7. Tuomilehto J: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343-1350, 2001
8. World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO study group. Geneva: WHO, 1985. Technical Report Series 727
9. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LTH, Petit DJ, Bennet PH, Knowler WC. Comparison of tests for glycated hemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 308:1323-1328, 1994
10. Engellau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RH, Kenny SJ, Badran A, Sous ES, Ali MA. Comparison of fasting and 2-h glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 20:785-791, 1997
11. Panzram G: Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 30:123-131, 1987
12. Coutinho M, Gerstein HC, Wnag Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diabetes Care* 22:233-240, 1999
13. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 353:617-621, 1999
14. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161:397-405, 2001
15. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva, World Health Organization, 1999. 59p.
16. Gerstein H. Fasting versus postload glucose levels. Why the controversy. *Diabetes Care* 24:1855-1853, 2001
17. Henry JB. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. W.B. Saunders Company, 19th ed, Philadelphia, 1996, pp 197.
18. Stahl M, Jorgensen LG, Hyltoft Petersen P, Brandslund I, de Fine Olivarius N, Borch-Johnsen K. Optimization of preanalytic conditions and analysis of plasma glucose. 1. Impact of the new WHO and ADA recommendations on diagnosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 61:169-179, 2001
19. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito tipo 2. *Recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2000.
20. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes. *N Engl J Med* 331:1428-1436, 1994
21. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J-I, Matsuzawa Y, for the Osaka IDDM Study Group. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med* 342:301-307, 2000
22. Groop L, Botazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 35:237-241, 1986
23. Carlsson A, Sundkvist G, Groop L, Tuomi T. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA). *J Clin Endocrinol Metab* 85:76-80, 2000
24. Eriksson J, Forsén B, Häggblom M, Teppo A-M, Groop L. Clinical and metabolic characteristics of type 1 and type 2 diabetes: an epidemiological study from the Närpes community in Western Finland. *Diabetic Med* 9:654-660, 1992
25. Hother-Nielsen O, Faber O, Sorensen NS, Beck-Nielsen H. Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non-insulin-requiring based on clinical and biochemical variables. *Diabetes Care* 11:531-537, 1988
26. Service FJ, Rizza RA, Zimmerman BR, Dyck PJ, O'Brien PC, Melton III LJ. The classification of diabetes by clinical and C-peptide criteria. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 20:198-201, 1997
27. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barret EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, Wall BM. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 24:131-153, 2001

28. Li H, Lindholm E, Almgren P, Gustafsson A, Forsblom C, Groop L, Tuomi T. Possible human leucocyte antigen-mediated genetic interaction between type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 86:574-582, 2001
29. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of Maturity-Onset Diabete of the Young. *N Engl J Med* 345:971-980, 2001
30. Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaForgue D, Timsit J, Virally M, Gin H, Bertin E, Blickle J-F, Bouhanick B, Cahen J, Caillat-Zucman S, Charpentier G, Chedin P, Derrien C, Ducluzeau P-H, Grimaldi A, Guerci B, Kaloustian E, Murat A, Olivier F, Paques M, Paquis-Flucklinger V, Porokhov B, Samuel-Lajeunesse J, Vialettes B. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med* 134:721-728, 2001
31. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L et al, for the Brazilian Study of Gestational Diabete (EBDG) Working Group. Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. *Diabetes Care* 21:1246-1249, 1998
32. Schmidt MI, Reichelt AJ, pelo Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. Consenso sobre diabetes gestacional e diabetes pré-gestacional. *Arq Bras Endocrinol Metab* 43:14-18, 1999
33. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Forti AC, Spichler ER, Pousada JMDC, Teixeira MM, Yamashita T for the Brazilian Gestational Diabetes Study Group. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75g-oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 24:1151-1155, 2001
34. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 358:221-229, 2001
35. Quest Diagnostics Nichols Institute Reference Manual 244, 324, 2001
36. Baekkeskov S, Jan-Aanstoot H, Christgan S et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 151-156, 1990
37. Bingley PJ, Bonifacio E, Ziegler A-G, Schatz DA, Atkinson MA, Eisenbarth GS and the Immunology of Diabetes Society. Proposed guidelines on screening for risk of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24:398, 2001
38. Kolb H, Dannehl K, Grünekle D et al. Prospective analysis of islet cell antibodies in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 31:189-194, 1988
39. Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, Groop LC, Uusitupa MJ. GAD antibodies in NIDDM. Ten-year follow-up from diagnosis. *Diabetes Care* 18:1557-1565, 1995
40. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult). *Diabetes Care* 24:1460-1467, 2001
41. Wiest-Ladenburger U, Hartmann R, Hartmann U, Berling K, Böhm BO, Richter W. Combined analysis and single-step detection of GAD65 and IA2 autoantibodies in IDDM can replace the histochemical islet cell antibody test. *Diabete* 46:565-571, 1997
42. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, Chase HP, Eisenbarth GS. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabete* 45:926-933, 1996
43. Silveiro SP, Maraschin J, Souza L, Gross JL. A secreção pancreática de insulina mantém-se preservada no diabete melito tipo 2 de longa duração. *Arq Brasil Endocrinol Metab* 42 (supl 1): S105, 1998
44. Bingley PJ, Colman P, Eisenbarth GS, Jackson RA, McCulloch DK, Riley WJ, Gale EA. Standardization of the IVGTT to predict IDDM. *Diabetes Care* 15:1313-1316, 1992
45. Temple R, Clark PMS, Hales CN. Measurement of insulin secretion in type 2 diabetes: problems and pitfalls. *Diabetic Medicine* 9:503-512, 1992
46. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-86, 1993
47. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR (on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405-412, 2000.
48. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 24 (suppl 1):S80-S82, 2001.
49. Camargo JL, Pinho C, Fillmann L, Silveiro SP, Gastaldo GJ, Gross JL. Efeito do sexo e da gestação sobre os níveis séricos de frutosemina de indivíduos normais. *Revista AMRIGS* 38:13-17, 1994
50. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. (Annex 2. Methods for measuring substances in blood and urine). World Health Organization. Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Geneva 1999.
51. American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. Position Statement. *Diabetes Care* 24 (suppl 1): S33-S43, 2001
52. McCulloch DK. Blood glucose monitoring in management of diabetes mellitus. [UpToDate® www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). 2001

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO ORAL DA HIPERGLICEMIA NO DIABETE MELITO TIPO 2

Sandra Pinho Silveiro, Cristiane Leitão, Ariane Coester, Jorge Luiz Gross

RESUMO

Dieta, exercício e redução de peso são a base do tratamento do diabetes melito (DM) tipo 2, uma vez que a maioria desses pacientes são obesos. No entanto, a maior parte dos indivíduos não consegue atingir e manter um controle glicêmico adequado apenas com estas medidas, sendo freqüentemente necessária a prescrição de tratamento farmacológico complementar. As drogas orais para o tratamento do DM tipo 2 são divididas em 5 classes principais: as sulfoniluréias, as biguanidas, as tiazolidinedionas, os inibidores da alfa-glicosidase e as glinidas. Estudos de fase II estão atualmente em curso, avaliando a eficácia e a segurança de novas drogas. A Metformina, representante das biguanidas, é a droga com o melhor perfil de ação, uma vez que além de controlar a glicemia, também diminui o apetite, causa diminuição do peso (ou evita seu aumento) e, sobretudo, é a única droga que promove redução de mortalidade. Dados principais sobre as indicações, mecanismos de ação e efeitos colaterais das drogas mencionadas estão descritos por categoria nesta revisão.

Unitermos: Tratamento DM 2, hipoglicemiantes orais, controle glicêmico.

ABSTRACT

Diet, exercise and weight reduction are the cornerstone of type 2 diabetes mellitus (DM) treatment, since most of these patients are obese. However, the majority of the individuals is not able to achieve and maintain a satisfactory glycemic control employing only these strategies, and the prescription of complementary pharmacological treatment is often necessary. The available oral agents for type 2 diabetes treatment are divided in 5 main classes: sulfonylureas, biguanides, thiazolidinediones, alfa-glycosidase inhibitors and glinides. Phase II studies are presently in course, evaluating the safety and efficacy of new drugs. Metformin belongs to biguanides' class, and is the drug with the best profile, since not only it lowers glycemia, but it also reduces appetite and weight, and, most of all, it is the only drug that diminishes mortality rates. Data regarding indications, mechanisms of action and adverse effects of the above mentioned drugs are describe in the present review.

Keywords: type 2 DM treatment, oral hypoglycemic agents, glycemic control.

Correspondência: Sandra Pinho Silveiro - Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos 2350, prédio 12, 4º andar - 90035-003 Porto Alegre - RS - Brasil - FAX: + 55 51 3332 5188/ 33309100 - e-mail: sandrasilveiro@terra.com.br

MECANISMOS DA HIPERGLICEMIA NO DIABETE MELITO TIPO 2

Apesar dos intensos esforços que vêm sendo empregados para o esclarecimento da patogênese do

diabete melito (DM) tipo 2, os mecanismos básicos permanecem desconhecidos. Estudos epidemiológicos evidenciam uma forte influência genética, embora os padrões de herança ainda não tenham sido definidos. A predisposição genética aliada a determinados fatores

ambientais, como a obesidade, traz à tona o quadro metabólico. O extremo interesse em elucidar os mecanismos promotores da hiperglicemia nestes pacientes advém do fato que a prevalência da doença vem crescendo rápida e progressivamente, representando um dilema econômico e social para os programas de saúde pública. Um dos principais fatores que dificultam o entendimento da patogênese do DM 2 é que a doença não é um processo único, mas sim um conjunto heterogêneo de doenças agrupadas sob uma mesma classificação. No entanto, apesar da complexidade do quadro, identificam-se três anormalidades metabólicas mais importantes: 1) resistência periférica à ação da insulina, tendo como tecido protótipo o músculo esquelético, responsável por 70-80% da captação da glicose, 2) diminuição da secreção pancreática de insulina e 3) aumento da produção hepática de glicose (1,2,3,4). Embora os mecanismos causais da síndrome do DM 2 possam ter variações, a ocorrência do fenômeno final de hiperglicemia envolve combinações em diferentes graus das três anormalidades metabólicas descritas (5).

TRATAMENTO

Os níveis de glicemia ideais a serem atingidos fora da gestação estão representados na tabela 1. Os valores são, por praticidade, generalizados para qualquer indivíduo com diabete. No entanto, situações peculiares devem ser levadas em consideração e pacientes muito idosos, muito jovens e com outras co-morbidades possivelmente terão metas diversas (6).

Tabela 1. Valores alvo da glicemia em pacientes com diabete melito de acordo com as recomendações da ADA

	Objetivo	Necessidade de intervenção
Glicose pré-prandial (mg/dl)	90-130	<90 / >150
Glicose ao deitar (mg/dl)	110-150	<110 / >180
HbA1c (%)	< 7	> 8

Tratamento não medicamentoso

Dieta, exercício e redução de peso são a base do tratamento do DM tipo 2, uma vez que a maioria desses pacientes são obesos. Estudos de curto prazo demonstram

que a perda de peso é associada com a diminuição da resistência insulínica, melhora da glicemia, da dislipidemia e da pressão arterial (6). Dietas para redução de peso devem ser hipocalóricas, com diminuição de 500 a 1000 Kcal/dia da dieta calculada para manutenção de peso (30 Kcal/Kg de peso ideal). A dieta deve apresentar 60-70% de carboidratos, 15-20% de proteínas e menos do que 30% de lipídios, sendo menos de 10% de gordura saturada (7). O benefício da prática regular de exercício físico sobre o metabolismo dos carboidratos e resistência insulínica foi demonstrado em diversos estudos a longo prazo. Recomenda-se a realização de caminhadas de 30 minutos/dia na maioria dos dias da semana (8). Infelizmente, a maioria dos pacientes não consegue atingir um controle glicêmico adequado apenas com intervenções sobre o estilo de vida, sendo necessária a prescrição de tratamento medicamentoso complementar.

Tratamento medicamentoso

As drogas orais para o tratamento do DM tipo 2 são divididas em 5 classes principais: as sulfoniluréias, as biguanidas, as tiazolidinedionas, os inibidores da alfa-glicosidase e as meglitinidas. Estudos de fase II estão atualmente em curso, avaliando a eficácia e a segurança de novas drogas.

SULFONILURÉIAS

As sulfoniluréias (SU) foram descobertas incidentalmente há cerca de 60 anos atrás, a partir da observação de que as sulfonamidas causavam hipoglicemia em animais experimentais. Seu uso para o tratamento do DM tipo 2 iniciou na década de 50 (9).

As SU dividem-se em drogas de 1ª e de 2ª geração. As drogas de 1ª geração têm como representante principal a clorpropamida, não mais recomendada para uso no DM, devido à meia-vida prolongada da droga e o conseqüente risco de hipoglicemia. Além disso, no UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), o conhecido estudo europeu que avaliou a eficácia do tratamento intensivo do DM tipo 2, a clorpropamida foi a única SU que não mostrou benefício na prevenção das complicações microvasculares (10, 11,12). O nome comercial e dados farmacológicos das drogas estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Mecanismo de ação, dosagem, via de eliminação e efeitos colaterais dos agentes orais para o tratamento do diabetes melito tipo 2.

Droga	Dose diária	Mecanismo de ação	Excreção	Efeitos colaterais	Contra-indicações
<i>Sulfoniluréias</i> Glibenclâmida (Daonil, Euglucon, Lisaglucon) Gliclazida (Diamicron) Glimepirida (Amaryl) Glipizida (Minidiab)	2,5-20mg (1-2x/dia) 30-120mg (1x/dia) 1-8mg (1x/dia) 5-20mg (2x/dia)	Aumento da secreção pancreática de insulina	Metabolização hepática, excreção renal	Hipoglicemia, ganho de peso, icterícia colestática, agranulocitose, anemia aplásica e hemolítica, reações dermatológicas.	Insuficiência hepática e renal
<i>Biguanidas</i> Metformina (Dimefor, Glifage, Glucoformin)	500 mg duas-três vezes ao dia no máximo 2000mg/dia	Aumento da sensibilidade à insulina, diminuição da produção hepática de glicose.		Diarréia, desconforto abdominal, náusea, gosto metálico e anorexia. Raramente acidose láctica, apenas se não respeitadas as contra-indicações.	Insuficiência renal Doença hepática, acidose láctica prévia, insuficiência cardíaca, doença pulmonar crônica com hipóxia. Não deve ser administrada antes de 48h após uso de contraste radiológico. Infarto do miocárdio e sepse.
<i>Inibidores de α glicosidases</i> Acarbose (Glucobay)	25-50mg três vezes ao dia junto com as refeições	Retardo na absorção intestinal de carboidratos	É pouco absorvida	Gastrointestinais (flatulência, diarréia, desconforto abdominal)	
<i>Meglitinidas</i> Repaglinida (Prandin)	0,5 à 4mg , com refeições e lanches, no máximo 16mg/dia	Aumento da secreção pancreática de insulina	Metabolismo hepático e renal	Hipoglicemia	
Nateglinida (Starlix)	60-180mg 3 vezes ao dia, 1à 30 min antes das refeições		Metabolismo hepática e excreção renal		
<i>Tiazolidinedionas</i> Rosiglitazona (Avandia)	4 mg 2 x dia 15 -45mg (1x/dia)	Aumento da sensibilidade à insulina no músculo	Metabolismo hepático	Aumento de peso e edema	Doença hepática ativa e aumento das transaminases, insuficiência cardíaca
Pioglitazona (Actos)					

O mecanismo de ação das SU consiste no aumento da secreção pancreática de insulina através da inibição dos canais de potássio ATP dependentes (K_{ATP}) (13). A droga liga-se com alta afinidade ao receptor SU específico existente na superfície da célula beta pancreática. Esta ligação leva ao fechamento dos canais K_{ATP} , levando a um influxo diminuído de potássio e despolarização da membrana da célula beta. Como resultado, ocorre um aumento do fluxo de cálcio para dentro da célula beta ativando um sistema que causa o deslocamento dos grânulos secretórios para a superfície celular e exocitose da insulina (14).

As SU promovem uma redução da glicemia da ordem de 60-70 mg/dl e da glico-hemoglobina de 1,5% a 2% (tabela 3) (15,16,17). No entanto, anualmente, cerca de 5% a 10% dos pacientes apresentam falência secundária à droga, ou seja, indivíduos que respondiam inicialmente ao tratamento deixam de fazê-lo. Este achado se deve possivelmente à falência progressiva das células beta ou ao diagnóstico final de DM tipo 1 de lenta evolução.

Tabela 3. Efeito dos agentes orais sobre a glicemia, hemoglobina glicosilada e peso corporal

Droga	Redução da glicemia de jejum (mg/dl)	Redução da glico-hemoglobina (%)	Peso corporal
<i>Sulfoniluréias</i>	60-70	1,5-2,0	Aumento
<i>Biguanidas</i>	60-70	1,5-2,0	Diminuição
<i>Inibidores da α glicosidase</i>	20-30	0,7-1,0	Sem efeito
<i>Meglitinidas</i>	60-70	1,5-2,0	Aumento

Os efeitos adversos das SU estão apresentados na tabela 2. Um dos para-efeitos mais comuns é a hipoglicemia, que pode ser grave, incluindo a ocorrência de coma. Algumas drogas potenciam o efeito das SU por deslocá-las das proteínas ligadoras, aumentando a fração livre, como por exemplo as sulfonamidas, o dicumarol, o salicilato e a fenilbutazona (18). Outro efeito indesejável, já que os pacientes alvo são freqüentemente obesos, é o ganho de peso observado, que varia de 2 a 5 kg (15).

A suspeita de que as SU estivessem associadas com um aumento da mortalidade cardiovascular em pacientes tipo 2 surgiu na década de 70, a partir dos achados do “University Group Diabetes Program” (UGDP) (19). Este foi um estudo prospectivo multicêntrico que comparou os efeitos de agentes orais (SU e biguanida), insulina e placebo e descreveu uma incidência aumentada de mortalidade cardiovascular no grupo de drogas orais. Embora tenha havido extensa repercussão destes resultados na época, persistiram inúmeras dúvidas quanto à interpretação subsequente dos achados desfavoráveis das SU. Sem uma definição de consenso quanto à restrição de uso da droga, foi adicionado um “aviso” à embalagem por recomendação do “Food and Drug Administration”. Foi apenas após a publicação dos resultados do UKPDS 33 que as dúvidas do risco foram esclarecidas, já que neste estudo não foi observado aumento de eventos cardiovasculares ou da taxa de mortalidade no grupo com SU (10). Ainda assim, para alguns autores a controvérsia persiste (20,21). Um estudo recente descreve uma maior incidência de eventos coronarianos novos em pacientes DM 2 idosos com infarto do miocárdio prévio tratados com SU quando comparados aos usuários de insulina (22).

As observações de que as SU prejudicam o condicionamento isquêmico e impedem a vasodilatação coronariana em resposta à isquemia reforçam este achado (23). Por outro lado, já foi demonstrado um efeito anti-arrítmico das SU na vigência de isquemia miocárdica (24). Os efeitos cardiovasculares são atribuíveis à ação da droga sobre os canais de K_{ATP} e teoricamente favoreceriam a indicação do uso da SU glimepirida, que possui ação seletiva, agindo apenas sobre os canais de K_{ATP} do pâncreas e não do miocárdio (25). No entanto, estudos específicos são necessários para avaliar o suposto efeito cardioprotetor da glimepirida.

Se as SU não forem suficientes para atingir as metas de controle glicêmico necessárias, drogas orais de outras categorias, como as tiazolidinedionas, inibidores da alfa-glicosidase e biguanidas poderão ser adicionadas ao esquema terapêutico, com exceção das drogas do grupo das meglitinidas (figura 1). O UKPDS evidenciou que o acréscimo da metformina ao esquema de uso prévio da SU mostrou-se associado a um aumento de mortalidade nos usuários da combinação (26), achado também de outro estudo posterior (27). A ADA, no entanto, não restringe o uso da associação até confirmação adicional destes achados iniciais (11).

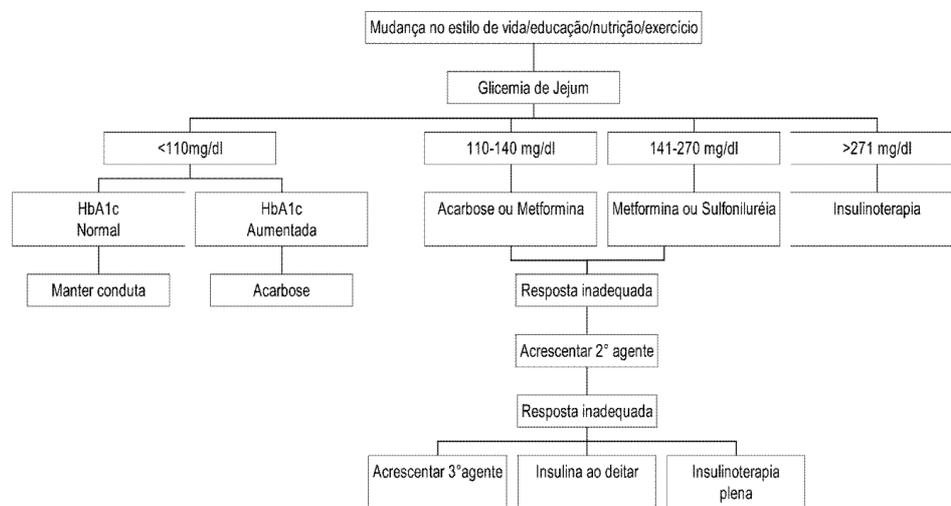


Figura 1: Diretrizes para o tratamento da hiperglicemia no DM tipo2.

BIGUANIDAS

A Metformina é o único antidiabético oral do grupo das biguanidas disponível. A Fenformina, retirada do mercado na década de 70 devido à sua associação com o desenvolvimento de acidose láctica, difere estruturalmente da Metformina que, se utilizada em pacientes com função renal normal, raramente causa esta complicação (incidência de 3-9/ 100000) (17,28-31).

Apesar de ser um antidiabético com décadas de uso, o mecanismo molecular de sua ação não foi totalmente

elucidado. A Metformina promove o aumento da sensibilidade tecidual à ação da insulina, sem afetar a sua produção pancreática. O aumento da sensibilidade do fígado à insulina diminui a produção hepática de glicose através da inibição da gliconeogênese e glicólise, com conseqüente diminuição da glicemia de jejum. A Metformina também atua no tecido muscular, aumentando a captação de glicose e diminuindo a glicemia pós-prandial (17,31,32).

A eficácia da Metformina no controle da hiperglicemia foi demonstrada em diversos ensaios clínicos

(26,33-35). Em estudos controlados por placebo ou tratamento convencional (dieta), a diminuição da glicemia de jejum foi estimada em 70mg/dL e da glico-hemoglobina em 1-2%, resultado semelhante ao encontrado com a utilização de sulfoniluréias. O benefício da associação de Metformina com sulfoniluréias ou insulina também foi documentado, evidenciando-se efeito aditivo (36,37).

O tratamento com Metformina provoca outros efeitos benéficos, como diminuição dos triglicerídeos em 10%, diminuição do LDL em 15 % e diminuição da tendência à trombose presente nos pacientes diabéticos, através da diminuição do ativador do plasminogênio plasmático (17).

A Metformina é a droga antidiabética com o melhor perfil de ação, uma vez que além de controlar a glicemia, também diminui o apetite, causa diminuição do peso (ou evita seu aumento) e foi a única droga que promoveu redução da mortalidade no UKPDS (26).

Os principais efeitos adversos da Metformina são gastrointestinais, como gosto metálico, náuseas, dor abdominal e diarreia, podendo acometer 50% dos pacientes. Na maioria das vezes são autolimitados e podem ser evitados com o aumento gradual da medicação (250-500mg/dia, no jantar, com aumentos de dose a cada 7-14 dias). Somente 5% dos pacientes não toleram a medicação, nos quais o tratamento deve ser interrompido. A hipoglicemia é um evento raro nos pacientes em monoterapia com Metformina. O risco de ocorrência de acidose láctica é muito pequeno se forem respeitadas suas contra-indicações: insuficiência renal (creatinina > 1,4 mg/dl em mulheres e > 1,5 mg/dl em homens; em pacientes com nefropatia clínica, isto é, com proteinúria e creatinina normal não se recomenda seu uso, devido ao risco de piora progressiva da função renal), hipoxemia tecidual (doença pulmonar com hipoxemia, sepse, vasculopatia periférica grave e insuficiência cardíaca confirmada), doença hepática grave e alcoolismo (17,28-31). A Metformina deve ser suspensa no dia da realização de exames com contraste nefrotóxico, devido ao risco de indução de insuficiência renal aguda, e pode ser reiniciada 2 dias após o exame, desde que a dosagem de creatinina de controle seja normal.

TIAZOLIDINEDIONAS

É uma nova classe de antidiabéticos orais que atua diminuindo a resistência insulínica. Existem três representantes: a Troglitazona, retirada do mercado em 2000 devido à sua relação com dano hepatocelular idiossincrático, a Rosiglitazona e a Pioglitazona.

O mecanismo de ação das tiazolidinedionas é decorrente da sua ligação a receptores nucleares (receptor γ proliferador-ativador do peroxisoma - PPAR γ) que

regulam genes envolvidos no metabolismo dos lipídios (17,31,32). Esses receptores são encontrados principalmente no tecido adiposo e em pequena quantidade no músculo (31). O aumento da sensibilidade à insulina ocorre por efeito direto, através do aumento da fosforilação do receptor tirosina-quinase da insulina no tecido muscular, acarretando aumento dos transportadores de glicose GLUT 4, e indiretamente pela sua ação no tecido adiposo (31,38,40-42). Os agonistas PPAR γ diminuem a lipólise e promovem a diferenciação dos adipócitos, resultando na diminuição da liberação de substâncias que inibem a ação da insulina, como ácidos graxos livres, fator de necrose tecidual α e resistina. Outro efeito do tratamento com as tiazolidinedionas é a redistribuição da gordura corporal, com aumento da gordura subcutânea (e aumento de peso) e apoptose do tecido adiposo visceral (17,31). Apresentam pouco efeito sobre a diminuição da produção hepática de glicose, só observado com o uso de doses elevadas das medicações, e não alteram a produção pancreática de insulina, embora alguns estudos tenham evidenciado capacidade de prolongar a sobrevivência da célula β pancreática (17).

A eficácia clínica das tiazolidinedionas foi demonstrada em ensaios clínicos controlados por placebo com seu uso isolado ou em associação com outras drogas. A diminuição média de glicemia foi de 40-60mg/dl e 1% da glicohemoglobina (32,42-44). As tiazolidinedionas diminuem os triglicerídeos em 10-20% e aumentam o HDL em 5-10%. Alguns estudos demonstraram aumento do LDL em 10-15% com o uso de Rosiglitazona, mas este resultado parece refletir a diminuição do LDL pequeno e denso e aumento de LDL maior e menos aterogênico. Foi observada pequena redução da pressão arterial e aumento da fibrinólise com melhora da função endotelial e diminuição da proliferação endotelial, porém a relevância clínica destes achados não foi ainda demonstrada (17). Não existem estudos que avaliem o efeito das tiazolidinedionas sobre as complicações crônicas e mortalidade de pacientes com DM.

Os efeitos adversos mais comuns incluem aumento de peso (2-3kg) e edema, com desenvolvimento de edema de pulmão em alguns casos (tabela 2). A retenção hídrica também é evidenciada pela diminuição do hematócrito por hemodiluição. O efeito adverso mais grave observado é a hepatotoxicidade. A incidência estimada de dano hepático com a Troglitazona é de 1:8.000-1:20.000 e foram relatadas 60 mortes por insuficiência hepática e 10 transplantes de fígado decorrentes do seu uso (45). Este evento adverso parece estar restrito à Troglitazona. No entanto, recomenda-se a monitorização de enzimas hepáticas mensalmente no primeiro ano de uso da medicação e suspensão do uso se ocorrer aumento de transaminases durante o tratamento com Rosiglitazona e Pioglitazona.

As tiazolidinedionas são consideradas drogas de segunda linha para o tratamento do diabete, apropriadas para uso em combinação com outros agentes orais. O seu uso em monoterapia não é recomendado, visto que são menos eficazes, mais caras e com menor experiência de uso do que as sulfoniluréias e biguanidas.

INIBIDORES DA ALFA-GLICOSIDASE INTESTINAL

A acarbose é a droga representante deste grupo. Inibe, por competição, uma enzima do intestino delgado, a alfa-glicosidase, que quebra dissacarídeos e carboidratos mais complexos em monosacarídeos (46-48), o que leva a um aumento do tempo de absorção dos carboidratos, pois eles passam a ser absorvidos em partes mais distais do intestino delgado e cólon. Assim, um retardo na entrada de glicose na circulação sistêmica permite que as células beta tenham mais tempo para secretar insulina em resposta ao aumento de glicose plasmática (49,50). Além disso, parece que a acarbose aumenta a sensibilidade à insulina, o que poderia ser explicado pelo aumento da liberação de peptídeo “glucagon-like” no intestino, o qual altera a sensibilidade à insulina (51,52) ou ainda pela alteração da digestão dos produtos dos carboidratos, como ácidos graxos, os quais também diminuem a sensibilidade à insulina (53).

O efeito maior da acarbose é nos níveis de glicemia pós-prandial, tendo pouca ação sobre a glicemia de jejum (49,50). Isto poderia teoricamente acarretar uma vantagem, já que a hiperglicemia pós-prandial vem sendo associada com elevação da mortalidade cardiovascular (54). No entanto, não há estudos que tenham comprovado a efetividade desse medicamento na redução de complicações crônicas. A acarbose tem capacidade de reduzir a HbA1c em aproximadamente 0,5% à 1% comparada com placebo (55-66). A acarbose parece melhorar indiretamente a secreção pancreática de insulina (67).

A droga não promove hipoglicemia, ganho de peso, nem má-absorção intestinal. Causa pequena redução nos triglicérides e nos níveis de insulina pós-prandial, mas não modifica os níveis de LDL ou de HDL (49,68-70).

Os efeitos adversos incluem flatulência, desconforto abdominal e diarreia. Ocorrem em 30% dos pacientes, podendo levar à suspensão da droga, embora a tendência seja a de diminuir com a continuidade do uso (46,48). Os efeitos gastrointestinais da acarbose se devem ao seu mecanismo de ação, que leva a uma demora na absorção de carboidratos (46), fornecendo substrato para fermentação pela flora do cólon (71). Há relatos de aumento de aminotransferase com doses de 200 à 300mg de acarbose, que retorna ao normal após a suspensão do medicamento. É contra-indicada em pacientes com doença inflamatória intestinal, concentração plasmática de creatinina maior do que 2,0 mg/dL ou cirrose (46,48).

Raramente são usados como monoterapia devido ao seu efeito redutor de glicemia moderado, embora possam ser usados dessa forma em pacientes com início recente de DM tipo 2 que tenham hiperglicemia de jejum leve (46-53). São mais usados em combinação com insulina, sulfoniluréias ou metformina propiciando uma redução entre 0,5 e 0,8% nos níveis da HbA1c (72) e de 25 à 31 mg/dL da glicemia de jejum (46-53).

A dose inicial é baixa, da ordem de 25mg 1 ou 2 vezes ao dia para diminuir os efeitos gastrointestinais e aumentar a adesão ao tratamento (73). Tem dosagem máxima de 75-100mg 2 ou 3 vezes ao dia e deve ser administrada no início da refeição para ser efetiva. É importante que o paciente seja orientado quanto aos efeitos colaterais da medicação para que persista com o tratamento (73). Em caso de hipoglicemia resultante do uso concomitante de Insulina ou sulfoniluréia com acarbose, essa deve ser revertida com consumo de glicose e não carboidrato (70).

SECRETAGOGOS DE INSULINA NÃO-SULFONILURÉIAS

São drogas similares às sulfoniluréias, pois agem sobre os canais de K voltagem-dependente da célula beta, embora em receptores distintos. Têm uma meia-vida curta, o que resulta em um breve estímulo à secreção de insulina (74). O aumento da glicemia pós-prandial é atenuado pela secreção imediata de insulina após a ingestão da refeição (75). A insulina é secretada em menor quantidade horas após a refeição, tendo menor risco de hipoglicemia durante o período pós-prandial tardio (76) quando comparada com as sulfoniluréias (77). Não há estudos que comprovem a eficácia dessas drogas a longo prazo na diminuição de riscos macro e microvasculares. Uma desvantagem é que elas tem que ser usadas em horários mais frequentes, junto com as refeições. Podem ser usadas como monoterapia ou em associação com metformina (77).

Repaglinida: é um derivado do ácido benzóico que aumenta a secreção de insulina na presença de glicose. Tem eficácia semelhante a das sulfoniluréias de ação intermediária (glibenclamida e gliclazida) (77- 83). A eficácia parece ser igual a da metformina (84), mas maior do que a da troglitazona (85). Tem efeito aditivo à metformina (84). É absorvida e eliminada rapidamente por metabolismo hepático, por isso deve ser administrada antes de cada refeição (86) e deve ser usada com cuidado em pacientes com função hepática comprometida (82,83). Pode ser usada sem o padrão original de dieta três vezes ao dia, sem comprometer o controle ou aumentar o risco de efeitos adversos (87). Para pacientes que não foram previamente tratados, o uso de repaglinida diminui a HbA1c em 1,7 a 1,8%. A dose inicial de repaglinida é de 0,5 mg 3 vezes ao dia, administrada 15 min antes das refeições. A dose máxima diária é de 16mg. Não é contra-indicada em pacientes com insuficiência renal (82,83).

Nateglinida: é um derivado da D- fenilalanina que aumenta a sensibilidade da célula beta à glicose plasmática de forma dose dependente e tem concentração máxima no sangue 30-60min após a dose (88). Tem pouco efeito quando ministrada em jejum (89), embora possa aumentar mais o estímulo da refeição à produção de insulina do que outros secretagogos. Parece ser um secretagogo um pouco menos potente do que as sulfoniluréias (80), embora apresente melhor controle da glicose na hora da refeição do que a glibenclâmida, por apresentar aumento da liberação precoce da insulina (90). Tem absorção gastrointestinal rápida, devendo ser administrada minutos antes das refeições. A nateglinida sofre metabolização, mas o composto íntegro também é eliminado na urina e por isso a droga deve ser usada com cuidado em pacientes com função renal comprometida (17).

DROGAS EM INVESTIGAÇÃO

“Glucagon-like peptide-1”: O “glucagon-like peptide 1” (GLP-1) é um hormônio liberado na circulação gastrointestinal em resposta à refeição. É um fator importante na regulação dos níveis de glicose plasmática, já que estimula a secreção e a biossíntese da insulina através de sua ligação aos receptores GLP-1 da membrana da célula-beta, inibe a secreção do glucagon, além de lentificar o esvaziamento gástrico (5,91). Diversos estudos recentes demonstram a eficácia da infusão do GLP-1 na redução da glicemia de pacientes com DM 2, tanto em uso isolado ou em combinação com a metformina (92-95). A vantagem do uso do GLP-1 é que, como os seus efeitos são dependentes de níveis elevados de glicose e desaparecem quando a glicemia retorna ao normal, a droga não causa hipoglicemia. No entanto, como o GLP-1 é rapidamente inativado pela enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), a infusão subcutânea ou endovenosa contínua é a única maneira de administrar a droga atualmente (92,93). Neste sentido, inibidores da atividade da DPP-IV, capazes, portanto, de prolongar a ação do GLP-1, vêm sendo desenvolvidos e estudos em indivíduos com DM 2 estão atualmente em curso para avaliar sua segurança e eficácia (95).

Agonistas PPAR α/γ : a ativação de receptores PPAR α (receptor a proliferador-ativador do peroxisoma), os quais são expressos principalmente no fígado, promove redução nos níveis de triglicerídeos e elevação nos níveis de HDL através da estimulação de genes envolvidos no metabolismo lipídico e oxidação de ácidos graxos. Os fibratos são agonistas PPAR α empregados no tratamento da hiperlipidemia (96,97).

Já a ativação de receptores γ , que por sua vez são expressos predominantemente no tecido adiposo, são responsáveis pela melhora da sensibilidade à insulina e otimização da utilização da glicose. As tiazolidinedionas, descritas nas sessões anteriores, são representantes desta

categoria, sendo utilizadas formalmente para o tratamento do DM tipo 2 (40,98).

Agonistas PPAR α/γ vêm sendo desenvolvidos com o objetivo de tratamento simultâneo do DM tipo 2 e dislipidemia e ensaios clínicos iniciais sugerem boa tolerância e efeitos farmacológicos favoráveis nestes pacientes. Atualmente estudos duplo-cego, randomizados vêm sendo conduzidos em pacientes DM 2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3-19.
2. Cerasi E. Insulin deficiency and insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM: is a divorce possible? *Diabetologia* 1995; 38: 992-997.
3. Shephard PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341:248-257.
4. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Non-insulin-dependent diabetes mellitus – a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996; 334:777-783.
5. Matthaes S, Stumvoll M, Kellerer M, Häring H-U. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine Reviews* 2000;21:585-618.
6. ADA-Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *American Diabetes Association Diabetes Care* 2002; 25 (suppl): S50-S60.
7. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002; 25:148-198.
8. Diabetes mellitus and exercise. *American Diabetes Association. Diabetes Care* 2003; 25 (suppl): S64-S68.
9. Loubatiere A. The hypoglycemic sulfonamides: history and development of the problem from 1942 to 1955. *Ann NY Acad Sci* 1957; 71: 4-11.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive glycaemic control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
11. American Diabetes Association: Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25 (suppl 1):S28-S32.
12. McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomised controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. *Br Med J* 2000; 320: 1720-1723.

13. Siconolfi-Baez L, Banerje MA, Lebovitz HE. Characterization and significance of sulfonylurea receptors. *Diabetes Care* 1992; 13: 2-8.
14. Polonsky K: The beta-cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. *Diabetes* 1995; 44: 705-717.
15. Schade DS, Jovanovic L, Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 636-641.
16. Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, Shamooh H, Fischette CT. Efficacy, safety, and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM: results of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials: the Glipizide Gastrointestinal Therapeutic System Study Group. *Diabetes Care* 1997; 20: 597-606.
17. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2002;287: 360-372.
18. Seltzer HS. Drug-induced hypoglycemia. A review of 1418 cases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18: 163-183.
19. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1970; 19 (suppl 2): 747-830.
20. Brady PA, Terzic A. The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 950-956.
21. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR Jr: Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Coll Cardiol* 1998; 33: 119-124.
22. Aronow WS, Ahn C. Incidence of new coronary events in older persons with diabetes mellitus and prior myocardial infarction treated with sulfonylureas, insulin, metformin, and diet alone. *Am J Cardiol* 2001;88: 556-557.
23. Cleveland JC Jr, Meldrum DR, Cain BS, Banerjee A, Harken AH. Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation* 1997; 96: 29-32.
24. Cacciapuoti F, Spiezia R, Bianchi U, Lama D, D'Avino M, Varrichio M. Effectiveness of glibenclamide on myocardial ischemic ventricular arrhythmias in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1991;67: 843-847.
25. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1998;55(4) : 563-584.
26. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
27. Olsson J, Lindberg G, Gottsater M, et al. Increased mortality in Type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia* 2000;43:558-560.
28. Stang MR, Wysowski D, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999;22:925-927.
29. Cohen RD, Woods HF. Metformin and lactic acidosis (letter). *Diabetes Care* 1999; 22:1010.
30. Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 925-928.
31. Lebovitz HE. Oral therapies for diabetic hyperglycemia. *Endocrinol and Metab Clin of North Am* 2001; 30(4): 909-933.
32. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1999; 131: 281-303.
33. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999; 281: 2005-2012.
34. Johansen K. Efficacy of metformin in treatment of NIDDM: meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22:33-37.
35. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137:25-33.
36. Chapentier G, Fleury F, Kabir M, Vaur L, Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 2001; 18: 828-834.
37. Avilés-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled insulin treated type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 182-188.
38. Hofmann CA, Colca JR. New oral thiazolidinedione antidiabetic agents act as insulin sensitizers. *Diabetes Care* 1992, 15: 1075-1078.
39. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000, 355:1008-1010.
40. Kobayashi M, Iwanishi M, Egawa K, Shigeta Y. Pioglitazone increases insulin sensitivity by activating insulin receptor kinase. *Diabetes* 1992; 41, 476-483.
41. Ciaraldi TP, Kong APS, Chu NV, et al. Regulation of glucose transport and insulin signaling by troglitazone or metformin in adipose tissue of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; 51:30-36.
42. Yang C, Chang TJ, Chang JC, et al. Rosiglitazone (BRL 49653) enhances insulin secretory response via phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Diabetes* 2001; 50:2598-2602.
43. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M. Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. *Diabetes Care* 2001; 24: 710-719.

44. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1695-1702.
45. Gale EAM. Lessons from the glitazones: a story of a drug development. *Lancet* 2001; 357:1870-1875.
46. Clissold SP, Edwards C. Acarbose. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1988; 35:214-243.
47. Lebovitz HE. A new oral therapy for diabetes management: Alpha-glucosidase inhibition with acarbose. *Clinical Diabetes* 1995;13:99-103.
48. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drug Saf* 1994;11:223-241.
49. Goke B, Herman-Rinke C. The evolving of alfa-glucosidase inhibitors. *Diabetes Metab Res Ver* 1998;6:132-145.
50. Lebowitz HE. Alfa-glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev* 1998;6:132-145.
51. Qualmann CH, Nauck MA, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in response to luminal sucrose from upper and lower gut: a study using alpha-glucosidase inhibitor (acarbose). *Scand J Gastroenterol* 1995;30: 892-896.
52. Nauck MA, Holst JJ, Willmas B, Schmiegel W. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) as a new therapeutic approach for type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105:187-195.
53. Meneilly GS, Ryan EA, Radziuk J, Lau DCW, Yale JF, Morais J, et al. Effect of acarbose on insulin sensitivity in elderly patients with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1162-1167.
54. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry: Honolulu Heart Program. *Diabetes* 1987;36:689-692.
55. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study. *Am J Med* 1997;103:483-490.
56. Hanefeld M, Fisher S, Schulze J, et al. Therapeutic potential of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone. *Diabetes Care* 1991;14:732-737.
57. Hotta N, Kabuta H, Sano T, et al. Long-term effect of acarbose on glycaemic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a placebo-controlled double-blind study. *Diabetic Med* 1993;10:134-138
58. Santeusanio F, Ventura MM, Contandini S, Compagnucci P, Moriconni V, Zaccarini P. Efficacy and safety of two different doses of acarbose in non-insulin-dependent patients treated by diet alone. *Diabetes Nutr Metab* 1993;6:147-154.
59. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB. Long-term efficacy and safety of acarbose in the treatment of obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1994;154:2442-2448.
60. Chiasson JL, Jossu RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;121:928-935.
61. Coniff RF, Shapiro JA, Robbins D, et al. Reduction of glycosylated hemoglobin and post prandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. A placebo-controlled dose-comparison study. *Diabetes Care* 1995; 18:817-824.
62. Braun D, Schonherr U, Mitzkat H-J. Efficacy of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a double-blind study conducted in general practice. *Endocrinol Metab* 1996;3:275-280.
63. Fischer S, Hanefeld M, Spengler M, Bohme K, Temelkova-Kurktschiev T. European study on dose-response relationship of acarbose as a first-line drug in non-insulin-dependent diabetes mellitus: efficacy and safety of low and high doses. *Acta Diabetol* 1998;35:34-40.
64. Johnston PS, Feig PU, Coniff RF, Krol A, Kelley DE, Mooradian AD. Chronic treatment of African-American type 2 diabetic patients with alpha-glucosidase inhibition. *Diabetes Care* 1998;21:416-422.
65. Scott R, Lintott CJ, Zimmet Campbell L, Bowen K, Welbom T. Will acarbose improve the metabolic abnormalities of insulin-resistant type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract* 1999;43:179-185.
66. Hasche H, Mertes G, Bruns C, et al. Effects of acarbose treatment in type 2 diabetic patients under dietary training: a multicenter double-blind, placebo controlled, 2-year study. *Diabetes Nutr Metab* 1999;12:277-285.
67. Delgado H, Lehmann T, Bobbioni-Harsch E, Ybarra J, Golay A. Acarbose improves indirectly both insulin resistance and secretion in obese Type 2 Diabetic patients. *Diabetes Metab* 2002;28:195-200.
68. Hillebrand I, Boehme K, Frank G, Fink H, Berchtold P. The effects of the a-glucosidase inhibitor BAY g 5421 (Acarbose) on meal-stimulated elevations of circulating glucose, insulin and triglyceride levels in man. *Res Exp Med (berl)* 1979;175:81-5.
69. Bayraktar M, Van Thiel, Adair N. A comparison of acarbose versus metformin as an adjuvant therapy in sulfonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996;19:252-4.
70. Johnston OS, Coniff RF, Hoogwerf BJ, Santiago JV, Pi-Sunyer FX, Krol A. Effects of the carbohydrase inhibitor miglitol in sulfonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:20-29.

71. Mishkin D, Mishkin S. Colonic flora and fermentation: a new frontier for exploration. *Can J Gastroenterol* 1997;11:626-628.
72. Holman RR, Cull C, Turner R. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over three years. *Diabetes Care* 1999; 22:960-964.
73. Catalan VS, Couture JA, Leloir J. Predictors of persistence of use of the novel antidiabetic agent acarbose. *Arch Intern Med* 2001;161:1106-1112.
74. Perfetti R, Ahmad A. Novel sulfonylurea drugs to promote the secretion of insulin. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:218-223.
75. Hirschberg Y, Karara AH, Pietri AO, McLead JF. Improved control of mealtime glucose excursions with coadministration of nateglinide and metformin. *Diabetes Care* 2000;23:349-353.
76. Natrass M, Lauritzen T. Review of prandial glucose regulation with repaglinide : a solution to the problem of hypoglycaemia in the treatment of type 2 diabetes? *Int J Obs Relat Metab Disord* 2000;24(suppl3):S21-S31.
77. Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebowitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;43:155-166.
78. Jovanovic L, Dailey G III, Huang WC, Strange P, Goldstein BJ. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24 week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clinical Pharmacol* 2000;40:49-57.
79. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas Cp, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1897-1903.
80. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000;23:202-207.
81. Wolffenbittel BH, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes: Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:463-477.
82. Schwartz SL, Goldberg RB, Strange P. Repaglinide in type 2 diabetes a randomized double blind, placebo-controlled, dose response study. Repaglinide Study Group (abstract). *Diabetes* 1998;47:345-351.
83. Berger S, Strange P. Repaglinide: a novel and hypoglycemic agent in type 2 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled, double blind, fixed-dose study Repaglinide Study Group (abstract) *Diabetes* 1998;47(suppl 1):A118.
84. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 119-124.
85. Raskin P, Jovanovic L, Berger S, Schwartz S, Woo V, Ratner R. Repaglinide/Troglitazone combination therapy: improved glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:979-983.
86. Schmitz O, Lund S, Andersen PH, Jonler M, Porksen N. Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study with repaglinide. *Diabetes Care* 2002; 25: 342-346.
87. Moses RG, Gomis R, Frandsen KB, Schlienger JL, Dedov I. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:11-15.
88. Hanfeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000; 23:202-207.
89. Keilson L, Mather S, Walter YH, Subramanian S, Mcleod JF. Synergistic effects of nateglinide and meal administration on insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1081-1086.
90. Hollander PA, Schwartz SL, Gatlin MR, Haas SJ, Zheng H, Foley J. Importance of Early Insulin Secretion. *Diabetes Care* 2001; 24:983-988
91. Nauck MA, Weber I, Bach I, Richter S, Orskov C, Holst JJ, Schmiegel W. Normalization of fasting glycaemia by intravenous GLP-1 ([7-36 Amide] or [7-37]) in type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 937,945.
92. Zander M, Taskiran M, Toft-Nielsen M-B, Madsbad S, Holst JJ. Additive glucose-lowering effects of glucagon-like peptide-1 and metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 720-725.
93. Meneilly GS, McIntosh CHS, Pederson RA, et al. Effect of glucagon-like peptide 1 on non-insulin-mediated glucose uptake in the elderly patient with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24: 1951-1956.
94. Larsen J, Hylleberg B, Ng K, Damsbo P. Glucagon-like peptide-1 infusion must be maintained for 24 h/day to obtain acceptable glycemia in type 2 diabetic patients who are poorly controlled on sulphonylurea treatment. *Diabetes Care* 2001; 24: 1416-1421.
95. Holst JJ, Deacon CF. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes* 1998;47: 1663-1670.
96. Vamecq J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their implications in disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2000;7: 8-18.
97. Fruchart C, et al. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1998; 8: 9133-917.
98. Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* 1999; 354: 141-148.

CONDUTA TERAPÊUTICA NA HIPERTENSÃO ARTERIAL, NAS DISLIPIDEMIAS E NA OBESIDADE EM PACIENTES DIABÉTICOS

Jorge L. Gross, Ticiania C. Rodrigues

Resumo

A principal causa de morte dos pacientes diabéticos é a doença cardiovascular. A aterosclerose em pacientes diabéticos é mais extensa e afeta mais vasos devido provavelmente à presença de vários fatores de risco e à hiperglicemia *per se*. Neste trabalho são abordados o diagnóstico e tratamento de fatores de risco freqüentemente encontrados nos pacientes com diabetes tipo 2: hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade. A hipertensão arterial ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes diabéticos e idealmente deve-se atingir níveis pressóricos menores do que 130/80 mm de Hg. Para isto, usualmente é necessário o emprego de 2 a 3 agentes anti-hipertensivos. As classes de medicamentos que mostraram ser particularmente benéficas em pacientes diabéticos hipertensos são: inibidores da enzima conversora ou bloqueadores da angiotensina II, beta-bloqueadores e diuréticos tiazídicos. A obesidade é encontrada na maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 e a redução de 10 kg determina uma melhora significativa nos níveis glicêmicos, lipídicos e pressóricos. O uso de medicamentos anti-obesidade, como o orlistat, e a sibutramina são seguros, e quando associados a mudanças do estilo de vida podem determinar reduções de peso (em média) de 6% a 10%. Em pacientes com obesidade mórbida e que não apresentaram resposta satisfatória a estes agentes, pode-se empregar as diversas modalidades de cirurgia bariátrica. Dislipidemia, caracterizada por elevação dos níveis séricos de triglicerídeos e diminuição do HDL, é característica dos pacientes diabéticos, que apresentam também freqüentemente níveis elevados de LDL colesterol. Para obter os níveis desejáveis de LDL colesterol (<100 mg/dl), a maioria dos pacientes vai necessitar o emprego de uma estatina. Alguns pacientes com hipertrigliceridemia persistente apesar das medidas gerais, podem necessitar de um derivado do ácido fibríco. O tratamento dos diversos fatores de risco nos pacientes diabéticos associados a uso de medicamentos com proteção cardiovascular (aspirina, inibidores da enzima conversora e beta-bloqueadores) pode determinar uma redução de até 80% do risco cardiovascular.

Abstract

The main death cause in diabetic patients is cardiovascular disease. Atherosclerosis in these patients is more extense and involves a greater number of vessels, probably due to the simultaneous presence of several risk factors and hyperglycemia itself. In this paper, we review the diagnosis and treatment of several risk factors often found in type 2 diabetic patients: arterial hypertension, dyslipidemia and obesity. Arterial hypertension is present in about 50% of the patients and the recommended ideal blood pressure levels are below 130x80 mm of Hg. In order to achieve this goal, it is usually necessary to employ 2 or 3 antihypertensive agents. Particularly useful drugs are: angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, beta-blockers or thiazide diuretics. Obesity involves the majority of type 2 patients and a weight reduction such as 10 kg is associated to a significant improvement in glycemic, pressoric and lipidic profile. Anti-obesity drugs like orlistat and sibutramine are safe and when associated to life style changes can promote a 6% to 10% weight reduction. In patients with morbid obesity and no response to these agents, prescription of one of the several kinds of bariatric surgery should be considered. Dyslipidemia, characterized by elevated serum triglycerides and low HDL cholesterol levels, is typically present in diabetic patients, who also frequently show high serum LDL. To reach the recommended levels of LDL (< 100 mg/dl), the majority of patients will need to use statins. Some patients with persistent hypertriglyceridemia despite initial dietary treatment, will require a fibric acid prescription. The treatment of the several risk factors in diabetic patients, associated with the use of cardioprotective drugs (aspirin, converting enzyme inhibitors and beta-blockers) can reduce cardiovascular risk in 80%.

INTRODUÇÃO

A principal causa de morte dos pacientes diabéticos é a doença cardiovascular, provavelmente devido a um aumento da progressão do processo de aterosclerose. A aterosclerose em pacientes diabéticos é mais extensa ao longo de um vaso e compromete mais vasos. Este fato pode ser explicado pelas razões descritas a seguir. A hiperglicemia per se é um fator de risco independente para doença cardiovascular e além disto, os pacientes diabéticos do tipo 2 apresentam freqüentemente uma associação de diferentes fatores de risco relacionados à resistência insulínica, como hipertensão arterial, dislipidemia, disfunção endotelial, presença de um estado pró-coagulante (aumento de fibrinogênio, e diminuição do inibidor do ativador do plasminogênio). Outro aspecto, é a observação de que pequenas elevações de um determinado fator de risco ou associação de mais de um fator, se associa a um maior desenvolvimento de eventos cardiovasculares do que em indivíduos não diabéticos (1).

Portanto, o tratamento rigoroso e intensivo dos diferentes fatores de risco cardiovasculares nos pacientes diabéticos determina redução de até 80% do risco de morte cardiovascular, maior inclusive do que a determinada pela obtenção de um melhor controle glicêmico. No estudo UKPDS, a redução dos eventos cardiovasculares foi maior nos pacientes alocados ao controle intensivo da pressão arterial (pressão arterial diastólica < 85 mm Hg) do que nos pacientes com controle intensivo dos níveis glicêmicos (HbA1c < 7,0%) (2).

Para se obter uma redução da mortalidade cardiovascular deve-se procurar corrigir os fatores de risco conforme descrito na Figura 1 (3). Além disto, é sempre necessário a adoção de hábito de vida saudável que inclui um plano alimentar apropriado, a suspensão do hábito de fumar e do uso abusivo de bebidas alcoólicas. Recomenda-se também, a participação em atividades físicas aeróbicas por pelo menos 30 a 45 minutos, 3 vezes por semana. É conveniente que os pacientes realizem um eletrocardiograma de esforço antes de iniciar a atividade física (4).

Figura 1: Objetivos do tratamento dos fatores de risco cardiovascular em pacientes com diabetes

Fator de Risco	Objetivo
Colesterol LDL	< 100 mg/dl
Colesterol HDL	> 45 mg/dl
Triglicerídios	< 150 mg/dl
Índice de Massa Corporal	< 25 kg/m ²
Pressão Arterial	< 130/80 mm de Hg
Pressão Arterial em Nefropatas	< 120/70 mm de Hg

HIPERTENSÃO ARTERIAL

Definição e Prevalência

A definição de hipertensão na população em geral corresponde a níveis de pressão arterial sistólica ≥ 140 mm de Hg ou diastólica ≥ 90 mm de Hg. O último consenso americano de manejo de hipertensão arterial (4) inclui uma nova categoria na classificação de hipertensão: pré-hipertensão, corresponde a níveis de pressão arterial sistólica = 120 mm de Hg ou diastólica = 80 mm de Hg. A pré-hipertensão confere um maior risco de progressão para hipertensão. Pacientes com pressão arterial entre 130/80 a 139/89 mm Hg possuem o dobro de risco de progredirem para hipertensão em relação àqueles com níveis pressóricos mais baixos (5).

Estudos epidemiológicos e ensaios clínicos randomizados demonstraram haver um benefício contínuo na diminuição de eventos cardiovasculares pela redução dos níveis tensionais a valores menores do que 130/80 mm Hg (3). Em pacientes diabéticos com doença renal, recomenda-se a obtenção de valores menores do que 125/75 mm de Hg, pois abaixo destes valores há uma diminuição significativa da perda de função renal (1).

O diagnóstico de hipertensão arterial deve ser confirmado pelo menos duas vezes, com intervalo de uma semana. Idealmente, a pressão arterial deve ser medida com esfigmomanômetro com manguito de tamanho apropriado, na posição deitada e 1 minuto após assumir a posição de ortostatismo, pois a presença de neuropatia autonômica pode reduzir apreciavelmente os níveis tensionais em ortostatismo (3).

Hipertensão arterial ocorre em cerca de 50% dos pacientes com diabetes do tipo 2 de uma maneira geral (6). Esta proporção aumenta em pacientes com comprometimento da função renal: 60 a 70% dos microalbuminúricos e 90% dos proteinúricos (3).

Importância do Controle

Diversos estudos epidemiológicos demonstraram que a presença de hipertensão em pacientes diabéticos aumenta o risco de doença cardiovascular, doença renal e retinopatia diabética. Estima-se que a hipertensão arterial em pacientes diabéticos esteja relacionada ao desenvolvimento de 75% das complicações crônicas. A redução de níveis pressóricos tem um efeito favorável maior sobre as complicações cardiovasculares e microangiopáticas do que o controle da glicemia (2).

Estratégias de tratamento

Modificações no estilo de vida

São importantes porque aumentam o efeito dos agentes anti-hipertensivos e favorecem a redução de outros fatores de risco. Recomenda-se a redução do peso corporal

(1 kg = 1 mm de Hg na pressão arterial média), redução da ingestão de sódio, e a realização regular de exercício físico conforme descrito anteriormente. Além disto, a diminuição do consumo de álcool e a suspensão do hábito de fumar também auxiliam a redução da pressão arterial (4).

Tratamento medicamentoso

De uma maneira geral, os medicamentos anti-hipertensivos apresentam um efeito semelhante na redução dos níveis de pressão arterial sistólica de 10 a 15 mm de Hg e de 5 a 10 mm de Hg na pressão diastólica. Por outro lado, os agentes anti-hipertensivos diferem em seus efeitos metabólicos (perfil lipídico, controle glicêmico e resistência insulínica) e sobre o desenvolvimento de algumas complicações crônicas (Figura 2) (3).

Figura 2: Efeitos benéficos comprovados dos agentes anti-hipertensivos nas complicações dos pacientes diabéticos

Classe Farmacológica	Eventos Coronários	Progressão da Doença Renal	Acidente Vascular Cerebral
Tiazídicos	Benéfico	Desconhecido	Benéfico
Diuréticos de Alça	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Inibidores da ECA	Benéfico	Benéfico	Benéfico
Beta Bloqueadores	Benéfico	Benéfico	Benéfico
Bloqueadores dos Canais do Cálcio - di-hidropiridinas	Controverso	Controverso	Desconhecido
Bloqueadores dos Canais do Cálcio não di-hidro piridinas	Desconhecido	Benéfico	Desconhecido
Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina II	Desconhecido	Benéfico	Desconhecido
Alfa Bloqueadores	Controverso	Desconhecido	Desconhecido
Agentes Adrenérgicos de Ação Central	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido

Os diuréticos tiazídicos e os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de colesterol e, principalmente, de triglicéridos e aumentar os níveis glicêmicos. No entanto, a importância em longo prazo destes efeitos está pouco definida e provavelmente é pouco relevante.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e os bloqueadores do receptor da angiotensina II parecem ter um efeito nefroprotetor e de reduzir os eventos cardiovasculares (7), enquanto que há evidências conflitantes sobre a segurança e eficácia dos agentes bloqueadores dos canais de cálcio do tipo di-hidropiridinas sobre a mortalidade cardiovascular (8). Portanto, a escolha

apropriada dos agentes anti-hipertensivos deve levar em conta o seu efeito sobre o metabolismo da glicose e lipídios e a eficácia em reduzir as complicações crônicas.

Diuréticos

Diuréticos tiazídicos em baixas doses (clortalidona 12,5 mg/dia) reduzem significativamente os eventos cardiovasculares em pacientes com mais de 60 anos e hipertensão arterial sistólica (9). Em doses muito baixas (hidroclorotiazida 6,5 mg) potencializam o efeito de outros agentes anti-hipertensivos e sem qualquer efeito metabólico. Estes agentes não são efetivos quando há diminuição da função renal (creatinina sérica > 2,5 mg/dl). Nestes casos devem ser utilizados os diuréticos de alça (3).

Beta-bloqueadores

Os agentes beta-bloqueadores apresentam um efeito benéfico em reduzir a progressão da função renal em pacientes diabéticos com nefropatia e semelhante ao dos inibidores da ECA (10). Além disto, esta classe de medicamentos reduz 25% a mortalidade em pacientes diabéticos com infarto do miocárdio prévio (11). Em alguns pacientes o uso de atenolol pode estar associado a um pequeno aumento de peso, extremidades frias e claudicação intermitente. Os beta-bloqueadores não seletivos podem diminuir a percepção e a recuperação da hipoglicemia, principalmente em pacientes que utilizam insulina. Portanto, é prudente não utilizar os beta-bloqueadores, especialmente os não seletivos, em pacientes que fazem uso de insulina e apresentam reações hipoglicêmicas frequentes (3).

Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA)

Esta classe de agentes anti-hipertensivos são particularmente vantajosos em pacientes diabéticos. Não interferem significativamente no metabolismo lipídico ou glicídico e diversos estudos demonstraram que o uso de inibidores da ECA retarda a progressão da microalbuminúria e o desenvolvimento e a progressão da doença renal em pacientes com nefropatia estabelecida. São também eficazes em prevenir a evolução da retinopatia.

Recentemente, o estudo Micro-Hope (7) demonstrou que um determinado inibidor da ECA – ramipril – diminuiu significativamente a ocorrência de novos eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos com mais de 55 anos, história prévia de doença cardíaca e mais um outro fator de risco cardiovascular. Estes pacientes apresentaram uma redução de 40% de morte por causa cardiovascular, 35% de acidente vascular cerebral, 20% de infarto do

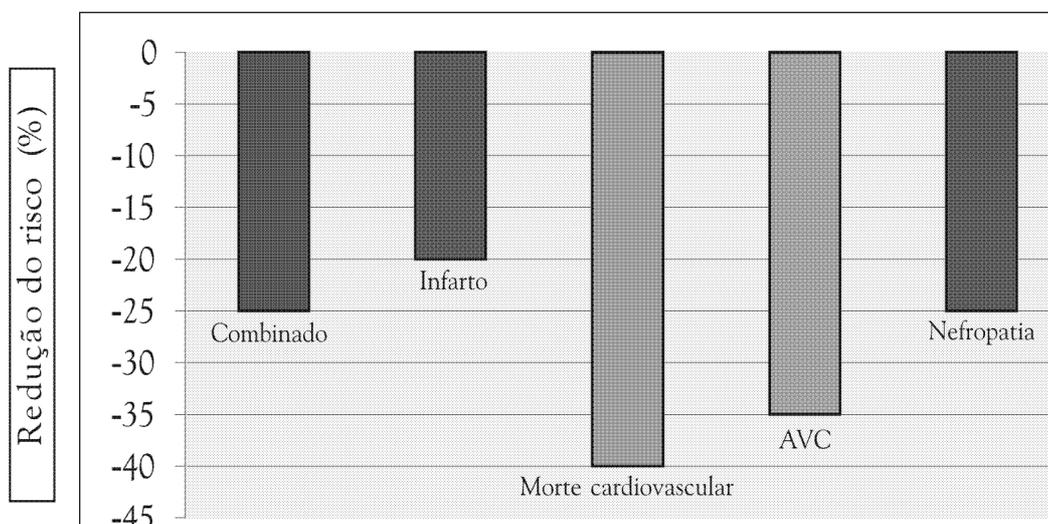


Figura 3: Redução do Risco Cardiovascular pelo Ramipril (Estudo Micro-Hope)

miocárdio e 25% de microalbuminúria (Figura 3)

Este efeito parece ser independente da pressão arterial e pode ser devido a diminuição da proliferação de músculo liso, diminuição da liberação de endotelina, aumento da fibrinólise e da liberação de substâncias vasodilatadoras mediadas pela bradicinina. Estas observações sugerem que o ramipril tem um efeito cardioprotetor específico. Os principais efeitos adversos dos inibidores da ECA são a tosse e diminuição aguda da função renal (raro). Aumento dos níveis de potássio pode ser observado em pacientes com insuficiência renal, estenose bilateral da artéria renal e hipoaldosteronismo hiporeninêmico (3).

Bloqueadores do Receptor da Angiotensina II

À semelhança dos inibidores da ECA, esta classe de agentes anti-hipertensivos diminui a progressão da piora da função renal em pacientes diabéticos tipo 2 microalbuminúricos e com nefropatia estabelecida (3). A associação com os inibidores da ECA parece ser mais eficiente em termos de redução da quantidade de excreção urinária de albumina (12).

Há ainda poucos dados sobre os efeitos a longo prazo no desenvolvimento de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos. O medicamento losartan diminui o número de pacientes com episódios de insuficiência cardíaca em pacientes com proteinúria e diminuição da função renal (13). Estes agentes são neutros do ponto de vista metabólico e não apresentam efeitos colaterais de monta.

Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Esta classe de medicamentos não apresenta efeitos metabólicos importantes e é sub-dividida em 3 grupos com diferentes efeitos hemodinâmicos: di-hidropiridinas, benzotiazipinas, fenilalquilaminas. O grupo das di-

hidropiridinas (amlodipina, felodipina, nifedipina) tem uma ação vasodilatadora importante e conseqüentemente determinam uma taquicardia reflexa. Os estudos em pacientes diabéticos demonstraram que estes agentes são menos eficazes que inibidores da ECA em diminuir a ocorrência de eventos cardiovasculares (8).

Há ainda controvérsias quanto a segurança cardiovascular deste grupo de agentes, especialmente em paciente diabéticos. Os grupos das benzotiazipinas (diltiazem), fenilalquilaminas (verapamil) tem efeitos semelhantes. Promovem uma ação vasodilatadora mais moderada que o grupo das di-hidropiridinas e tem uma ação cronotrópica e inotrópica negativas. Não há estudos a longo prazo dos compostos não di-hidropiridinas em pacientes diabéticos.

Uso de várias drogas associadas

A hipertensão arterial em pacientes diabéticos depende usualmente de múltiplos fatores etiológicos. Por isso, na maioria dos casos será necessário o emprego de diversos agentes anti-hipertensivos com mecanismo de ação diferente para se obter os níveis pressóricos desejados (14). Diversos estudos clínicos demonstraram que em média são utilizados 2,8 a 4,2 diferentes agentes anti-hipertensivos.

Estratégia para se atingir um controle ótimo da pressão arterial

A associação de diurético tiazídico em baixas doses (12,5 mg ou menos) e um agente inibidor da ECA parece ser a combinação ideal para iniciar o tratamento (14). Uma alternativa aos inibidores da ECA são os inibidores dos receptores da angiotensina II, pois apresentam menos efeitos colaterais (tosse) e são igualmente nefroprotetores. A combinação de agentes inibidores da ECA e dos receptores da angiotensina II (duplo bloqueio do sistema renina

angiotensina) é mais eficaz do que o uso isolado de uma droga para reduzir a excreção urinária de albumina em pacientes diabéticos tipo 2 (12).

Se os níveis pressóricos não forem atingidos com este esquema de tratamento pode-se adicionar um medicamento beta-bloqueador ou bloqueador dos canais de cálcio. Os beta-bloqueadores são mais eficazes em pacientes com frequência cardíaca maior do que 84 bpm e são particularmente úteis em pacientes com história de infarto do miocárdio prévio devido ao seu efeito cardioprotetor (3). Devido às controvérsias sobre a segurança cardiovascular dos bloqueadores dos canais de cálcio do tipo di-hidropiridinas sugere-se que estes medicamentos sejam a 4ª medicação a ser acrescentada, quando os demais ainda não foram suficientes para controlar a pressão arterial.

OBSIDADE

Prevalência e importância clínica

A prevalência de obesidade vem aumentando de forma alarmante nos últimos anos. Nos Estados Unidos da América houve um aumento de 25% para 33% da população entre os períodos de 1976-1980 e 1988-1991 (15). Este aumento do excesso de peso na população é o principal responsável pelo aumento epidêmico que vem ocorrendo na prevalência de diabetes (16).

A obesidade favorece o aparecimento de diabetes através de um aumento acentuado da resistência insulínica, diminuição da tolerância à glicose e insuficiência das células beta. Além disso, a presença de obesidade nos pacientes diabéticos aumenta a prevalência e/ou agrava outros fatores de risco cardiovasculares como a hipertensão arterial e dislipidemia. A maioria dos pacientes diabéticos tipo 2 apresenta excesso de peso e a redução de 10 kg de peso determina uma melhora dramática no controle glicêmico, (maior do que a obtida com a metformina), nos níveis pressóricos e dos lipídios séricos (17). Conseqüentemente, há uma diminuição de 30 a 40% das mortes relacionadas ao diabetes (Figura 4).

Figura 4: Benefícios da Redução de 10 kg no Peso

Fator de Risco	Benefício Resultante
Mortalidade	20 – 25% mortalidade geral 30 – 40% nas mortes relacionadas ao diabetes
Pressão Arterial	10 mm de Hg na sistólica 20 mm de Hg na diastólica
Lípides	10% no colesterol total 30% nos triglicerídios
Controle Glicêmico	30 – 50% na glicemia de jejum 15% na HbA _{1c}

Portanto, a redução de peso é o principal objetivo do tratamento de pacientes com diabetes tipo 2, porém é raramente atingida. Outros aspectos que tornam o tratamento dos pacientes diabéticos ainda mais complexo é a menor redução de peso do que os indivíduos não diabéticos quando submetidos às mesmas intervenções e o aumento de peso que usualmente ocorre com o uso de alguns medicamentos anti-hiperglicêmicos como as sulfonilurêias, tiazolidinedionas e insulina.

Estratégias de tratamento

Modificações no estilo de vida

A adoção de um plano alimentar adequado e aumento da atividade física são etapas fundamentais no tratamento dos pacientes com diabetes tipo 2, embora a sua eficácia em longo prazo não esteja comprovada. Em um estudo de meta análise que analisou os diferentes tipos de estratégias para reduzir peso em pacientes com diabetes tipo 2 – dieta apenas, terapia comportamental, exercício físico, medicamentos anti-obesidade e cirurgia - concluiu que a dieta apenas era o método mais eficaz. A dieta determinou uma redução média de 10 kg no peso e de 2,5 % nos valores basais de glico-hemoglobina (17).

Tratamento medicamentoso

Os medicamentos antiobesidade existentes no mercado são classificados como redutores do apetite e redutores da absorção intestinal de gorduras.

Os medicamentos redutores do apetite têm um efeito central e são classificados em noradrenérgicos, serotoninérgicos, e noradrenérgicos/serotoninérgicos de acordo com a atividade do neurotransmissor que é estimulada. Os medicamentos noradrenérgicos são derivados da beta-fenetilamina. A anfetamina (a metil b fenetilamina) é o protótipo deste grupo. O seu efeito redutor do apetite é mediado através de um aumento da liberação de noradrenalina para os receptores hipotalâmicos específicos. Os representantes deste grupo são fenproporex, anfepramona ou dietilpropiona e mazindol. A eficácia clínica destes medicamentos não foi analisada especificamente em pacientes diabéticos e mesmo em pacientes obesos não diabéticos o número de estudos é muito pequeno. De uma maneira geral, a redução de peso com dietilpropiona não é significativa quando comparada ao placebo (17).

Estudo recente demonstrou haver um aumento do risco de acidente vascular cerebral hemorrágico em indivíduos que utilizaram fenilpropranolamina, um composto derivado beta-fenetilamina com atividade estimulante de receptores adrenérgicos alfa-1 (18). Em função da segurança destes medicamentos não ter sido analisada de uma maneira geral e especialmente em pacientes

diabéticos, das evidências de pouca eficácia e possíveis efeitos colaterais graves, não se recomenda o uso dos medicamentos noradrenérgicos em pacientes diabéticos tipo 2 obesos.

Os agentes serotoninérgicos são inibidores seletivos da recaptação da serotonina. Nos estudos com fluoxetina (60 mg) e sertralina (200 mg) observou-se uma perda de peso modesta de 2 a 3 kg superior a do placebo e que é máxima em 5 meses. Após ocorre uma recuperação progressiva de peso, atingindo os níveis iniciais após um ano de tratamento(16). Um efeito interessante dos agentes serotoninérgicos, é um aumento da sensibilidade de insulina independente da redução do peso.

O único representante dos derivados serotoninérgicos e noradrenérgicos é a sibutramina, que atua bloqueando a recaptação destes neurotransmissores. Apresenta um aumento do efeito redutor de peso a partir de doses de 5 mg/dia até 30 mg/dia. Cerca de 90% dos pacientes perdem mais de 5% do peso inicial e em cerca de 50% há uma perda maior do que 10%. O efeito é máximo em 6 meses e a suspensão do medicamento é acompanhada por um aumento progressivo de peso. O uso contínuo por um período de 2 anos evita este aumento de peso e é bem tolerado pelos pacientes. Os efeitos colaterais são de pequena monta e não limitam significativamente o seu uso. Os principais são: boca seca e constipação (17).

Apesar da diminuição de peso, há um aumento dos níveis pressóricos de 0,1 mm de Hg na pressão arterial sistólica, de 2,3 mm de Hg na pressão arterial diastólica e da frequência cardíaca de 4,1 bpm. Estas alterações provavelmente são decorrentes do aumento da atividade noradrenérgica e que podem ser corrigidas com o uso de medicamentos anti-hipertensivos como beta-bloqueadores e inibidores da ECA.

Recentemente, foram publicados estudos em pacientes com diabetes tipo 2 com controle metabólico insatisfatório. Houve uma redução de peso que variou de aproximadamente 10 kg e que foi acompanhada de uma diminuição média dos níveis de glicose plasmática de jejum de 125 mg/dl, da HbA_{1c} de 2,75 %, e melhora de perfil lipídico em geral (17).

Os medicamentos redutores da absorção intestinal de gorduras – orlistat - atuam inibindo a atividade da lipase pancreática, o que resulta em uma diminuição da absorção de aproximadamente 30% das calorias ingeridas sob a forma de gorduras. Orlistat é administrado na dose de 120 mg antes das refeições e determina uma redução de peso de 3 a 4 kg mais do que o placebo após um ano de tratamento. Cerca de 25 a 30% do peso perdido é recuperado no 2º ano de tratamento.

Nos pacientes diabéticos observou-se uma redução dos níveis de glico-hemoglobina de 0,5% e do colesterol total. A absorção desta medicação é mínima e portanto os efeitos colaterais estão relacionados a diminuição da

absorção de gorduras: aumento do número de evacuações, evacuações líquidas e oleosas, flatulência com eliminação de gotas de óleo e urgência fecal. Apenas 3 a 9,0% dos pacientes interrompem o tratamento por causa destes efeitos. Podem ser atenuados pela administração de Psillium plantago (16).

Medicamentos antiobesidade podem ser úteis como adjuvantes no tratamento de formas leves e moderadas de obesidade. É pouco provável que tenham um efeito clinicamente significativo em pacientes com obesidade grave.

Cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica vem se tornando uma alternativa útil e eficiente no controle de peso de obesos graves (IMC > 40 kg/m²) já que os métodos de mudança de estilo de vida e uso de medicamentos são de eficácia limitada, especialmente à longo prazo(15). Nos últimos anos, houve uma melhora significativa das condições operatórias com diminuição da mortalidade operatória. Os procedimentos cirúrgicos podem ser classificados em redutores da capacidade gástrica (gastroplastia vertical ou horizontal) ou a combinação de uma restrição gástrica (formação de uma bolsa de 20 ml) e a conexão desta com a porção de jejuno seccionada a 50 cm do ângulo de Treitz. Este procedimento reduz o peso pela combinação de restrição gástrica e má-absorção intestinal (19)

A redução de peso médio é de 28 kg e os procedimentos cirúrgicos apresentam em média uma mortalidade pós-operatória de 0,22%. Embora a gastroplastia possa ser realizada por via laparoscópica e portanto é menos invasiva está associada com uma taxa de re- operação (18%) maior do que os demais procedimentos e menor redução de peso em longo prazo. Por outro lado, os procedimentos de “by pass” gástrico podem estar associados a má-absorção intestinal de algumas vitaminas e ferro e necessitam acompanhamento a longo prazo (19).

Em pacientes diabéticos, a perda de peso foi associada a suspensão da medicação anti-hiperglicêmica em 70 a 90% dos pacientes. Remissão do diabetes pode ocorrer em torno de 60% dos casos. Outros fatores de risco frequentemente associados ao diabetes também melhoram após o procedimento cirúrgico. Há uma redução de 58% para 14% no uso de medicamentos anti-hipertensivos, de 5% nos níveis de colesterol total e de 6% nos de triglicerídios.

Além disto, há uma redução da massa do ventrículo esquerdo, da espessura da camada íntima da carótida e melhora da função diastólica do ventrículo esquerdo. A mortalidade geral em longo prazo dos pacientes diabéticos operados é significativamente menor (9%) do que dos pacientes não operados (28%). Os pacientes que parecem apresentar o maior benefício do tratamento cirúrgico são aqueles com < de 60 anos, um índice de massa corporal > 35 kg/m², e que não responderam às medidas convencionais de tratamento.

Portanto, a cirurgia da obesidade em pacientes diabéticos é um método promissor de tratamento em pacientes cuidadosamente selecionados, desde que realizada por uma equipe composta de cirurgião experiente, médicos clínicos, nutricionistas e psicólogos envolvidos no tratamento destes pacientes.

DISLIPIDEMIA

Pacientes diabéticos tipo 2 frequentemente apresentam uma forma de dislipidemia caracterizada por aumento dos níveis de triglicerídios, diminuição dos níveis de HDL-colesterol. Os níveis do colesterol total não estão particularmente elevados, mas as partículas de LDL-colesterol são menores e mais densas, com maior efeito aterogênico. Este perfil lipídico característico dos pacientes diabéticos está provavelmente relacionado à resistência insulínica (20).

Alguns pacientes diabéticos apresentam níveis muito elevados de triglicerídios (>1000 mg/dl), usualmente associados ao mau controle metabólico, uso abusivo de álcool, nefropatia diabética, ou predisposição familiar (20). Para a obtenção de níveis ideais dos lipídios séricos, conforme descrito na Figura 1, é necessária a utilização passo a passo de um conjunto de estratégias terapêuticas.

Estratégias de tratamento

Modificações no estilo de vida

Além das modificações no estilo de vida recomendadas para a hipertensão e obesidade, os pacientes diabéticos dislipidêmicos devem fazer um controle mais intenso e rigoroso do consumo de álcool. O álcool pode determinar um aumento acentuado nos níveis de triglicerídios em pacientes predispostos. O uso concomitante de outros medicamentos deve também ser analisado. Não se recomenda o emprego de derivados estrogênicos por via oral (20).

Controle glicêmico

Níveis glicêmicos elevados usualmente estão associados a aumento dos níveis de colesterol e triglicerídios, especialmente, em pacientes com diabetes tipo 2. No entanto, a obtenção de um melhor controle metabólico não necessariamente reduz os níveis lipídicos aos desejáveis descritos na Figura 1. Para a obtenção do bom controle glicêmico deve-se levar em conta o tipo de agentes anti-hiperglicemiantes. A metformina apresenta a vantagem de determinar uma redução de 8 a 10% nos níveis de LDL-colesterol.

Tratamento medicamentoso

O uso de medicamentos hipolipemiantes é necessário nos casos em que há persistência de níveis de lipídios séricos acima dos valores ideais 3 a 6 meses após a adoção efetiva de um plano alimentar adequado, de aumento da atividade física e da obtenção de um controle metabólico ótimo (21). A maioria dos pacientes diabéticos vai necessitar o uso de um medicamento.

Estatinas

O uso de estatinas em pacientes diabéticos com evento cardiovascular prévio reduz a mortalidade cardiovascular de 24 a 55%. Além do seu efeito redutor do colesterol total e LDL colesterol as estatinas também apresentam uma ação benéfica estabilizadora da placa aterosclerótica (20).

Entre as diversas estatinas existentes no mercado a atorvastatina parece ser a mais potente em termos de redução do colesterol total e dos níveis de triglicerídios.

Derivados do ácido fibríco

Embora os fibratos tenham um efeito modesto em reduzir os níveis de colesterol-LDL podem transformar as partículas densas em formas mais leves e menos aterogênicas. O uso da gemfibrozila reduziu em 24% a mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em um grupo de pacientes diabéticos com evento cardiovascular prévio (22). A redução de mortalidade foi mais importante (35%) nos pacientes que apresentavam duas ou mais características da síndrome da resistência insulínica.

No estudo Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (23) realizado em 418 pacientes com diabetes tipo 2 e pequenas alterações do perfil lipídico características do diabetes e com pelo menos uma lesão de coronárias visível ao exame angiográfico o uso de fenofibrato (200 mg/dia) ocasionou uma redução dos níveis do colesterol total de 10%, dos triglicerídios de 30% e um aumento do HDL de 8%. Houve uma diminuição significativa da progressão das lesões das coronárias. Estes dados indicam que os fibratos são medicamentos úteis nos pacientes diabéticos melhorando o perfil lipídico e diminuindo a progressão de lesões estabelecidas e a mortalidade de pacientes com evento cardiovascular prévio.

Estão particularmente indicados nos indivíduos com níveis de triglicerídios >400 mg/dl ou associados às estatinas quando os triglicerídios séricos permanecerem ainda acima dos níveis ideais. A associação de estatinas e fibratos está mais associada à síndrome de rabdomiólise e portanto a sua presença deve ser avaliada periodicamente através da medida de enzimas musculares (creatina fosfoquinase e aldolase) (20).

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;2 (supp 1) : 80-82.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317: 703-713.
3. Arauz-Pacheco C, Parrot MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:134-147.
4. Joint National Commtee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289 –19:2560-2572.
5. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in The Framingham Heart Study. *Lancet* 2001;358:1682-1686.
6. Kaplan NM. Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Guidelines based on current evidence. *Ann Intern Med* 135:1079-1083, 2001.
7. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355:253-259, 2000.
8. Estacio, RO, Schrier KW. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardiol* 1998 82(9b):9R-14R.
9. Young JH, Klag MJ, Huntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Blood pressure and decline in kidney function finding from the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *J Am Soc Nephrol* 2002;11:2776-2782.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular circulations in type 2 diabetes:UKPDS 39. *BMJ*. 1998;317:713-720.
11. Golstein S. Beta-blockers in hypertensive and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1996; 156-1267-1276.
12. Mogensen CE, Neldan S, Tikkanen I et al. Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candersartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-1444.
13. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D et al. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *NEJM* 2001; 341:861-869.
14. Bakris GL. A practical approach to achieving recommended blood pressure levels goals in diabetic patients. *Arch Intern Med* 2001;161:2661-2667.
15. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *NEJM* 1997;337:396-407.
16. Yanovsky SZ, Yanovsky JA. Obesity. *NEJM* 2002; 346: 591-602.
17. Glazer G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000. A Review of efficacy and safety. *Arch Intern Med* 2001; 161:1814-1824.
18. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *NEJM* 2000;343: 1826-1832.
19. Inkney JH, Sjöstrom CD, Gale EAM. Should surgeons treat diabetes in severely obese people? *The Lancet* 2001;357:1357-1359.
20. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003 26 (supp 1):83-86.
21. 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: 2486-2497.
22. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *The Lancet* 2001;357:905-910.
23. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in mem with low levels of high-density lipoprotein cholesterol : Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *NEJM* 1999;341:410-418.

AValiação DAS COMPLICAÇÕES CRônicas RELACIONADAS AO DIABETE MELITO

Mirela Jobim de Azevedo, Themis Zelmanovitz, Maria Cristina Boelter, Luciana Costa, Sandra Pinho Silveiro, Jorge Luiz Gross

INTRODUÇÃO

As complicações crônicas relacionadas ao diabetes melito (DM) constituem importante causa de morbimortalidade tanto em pacientes com diabetes melito tipo 1 (DM 1) quanto em pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM 2). Ensaios clínicos bem delineados (1-11) e cujo objetivo foi testar o impacto de intervenções terapêuticas específicas sobre estas complicações evidenciaram que, além da prevenção, é possível retardar ou mesmo reverter o curso clínico das mesmas. Neste sentido, a avaliação continuada e o diagnóstico das complicações crônicas fazem parte do manejo adequado de pacientes com DM.

As complicações crônicas podem ser classificadas em microvasculares (nefropatia e retinopatia), macrovasculares (cardiopatia isquêmica e doença vascular periférica) e neuropáticas (mononeuropatias, polineuropatias e neuropatia autonômica). O diagnóstico dos problemas crônicos relacionados ao pé diabético nos pacientes com DM envolvem tanto complicações vasculares quanto neuropáticas e devido à sua importância, em especial no nosso meio, serão discutidos como um item à parte. O objetivo deste manuscrito é revisar a avaliação das complicações crônicas na prática clínica diária de acordo com a literatura recente e com as rotinas estabelecidas no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES

Nefropatia Diabética

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação crônica do DM que acomete cerca de 35% dos pacientes com DM tipo 1, sendo a principal causa de morte neste grupo. Nos pacientes com DM tipo 2 sua prevalência varia de 10 a 40% e neste grupo a doença cardiovascular é a principal causa de morte. Os pacientes com ND apresentam uma maior mortalidade, desde suas fases iniciais (12). Nos Estados Unidos, cerca de 45% dos pacientes que desenvolvem insuficiência renal terminal têm DM (13). No estado do Rio Grande do Sul, 26% dos indivíduos que iniciam hemodiálise são pacientes com DM. Além disso, a

sobrevida dos pacientes diabéticos em programas de hemodiálise é menor do que a dos pacientes não diabéticos e cerca de 40% dos pacientes morrem no primeiro ano de tratamento, principalmente por doença cardiovascular (14).

Definição e diagnóstico:

A ND apresenta em seu curso clínico três etapas evolutivas: a fase de nefropatia incipiente (fase de microalbuminúria), a fase de nefropatia clínica (fase de macroalbuminúria) e a fase de insuficiência renal terminal, onde ocorre uremia e necessidade de diálise ou transplante.

Raramente, a ND ocorre após pouco tempo de evolução do DM, devendo o rastreamento iniciar após 5 anos de duração em pacientes com DM tipo 1. Embora as complicações microvasculares sejam raras antes da puberdade, existem evidências de que a duração de DM pré-puberal possa ser importante no desenvolvimento destas complicações (15). Portanto, pacientes pré-púberes com longa duração de DM devem ser também avaliados para ND. Em pacientes com DM tipo 2, o rastreamento da ND deve ser feito por ocasião do diagnóstico de DM. Em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2, o rastreamento deve ser repetido a intervalos de 1 ano (15).

O rastreamento inicia com a realização de exame comum de urina e urocultura em amostra casual de urina. Na ausência de hematúria e de infecção urinária e presença de proteínas no exame comum de urina, deve ser realizada dosagem de proteínas totais em urina de 24 horas e na ausência de proteinúria, a dosagem da excreção urinária de albumina (EUA) (15). Ao invés de utilizar a presença ou não de proteínas no exame comum de urina, recomendamos a medida da concentração de proteínas totais por método quantitativo na mesma amostra de urina casual. Valores ≥ 430 mg/L apresentam uma sensibilidade de 100% e especificidade de 79,6% para o diagnóstico de nefropatia clínica (16). Este diagnóstico deve ser confirmado com dosagem de proteínas totais em urina de 24 horas. Se o valor de proteínas totais na amostra casual de urina for < 430 mg/L, deve ser realizada medida da EUA na mesma amostra de urina. Valores de albuminúria ≥ 17 mg/L são diagnósticos de microalbuminúria e valores menores do que este são considerados normais (17, 18). A presença de microalbuminúria deve ser também confirmada em urina de 24 horas, preferencialmente em coleta com tempo marcado. Portanto, o rastreamento da ND deve ser iniciado com a realização de medida quantitativa de proteínas em amostra casual de urina, utilizando os valores acima

sugeridos, o que aumenta a acurácia do diagnóstico de nefropatia clínica e seguida, quando indicado, da dosagem de albuminúria na mesma amostra, reduz o número de coletas de urina e o custo do rastreamento. No Quadro 1 estão descritos os valores de albuminúria e de proteinúria utilizados para o diagnóstico de ND.

Quadro 1. Valores de albuminúria e de proteinúria utilizados no diagnóstico de nefropatia diabética

Categoria	urina de 24 horas *	amostra de urina casual **
Normal:		
Albuminúria	< 20µg/min (< 30 mg)	< 17 mg/L
Nefropatia Incipiente:		
Microalbuminúria	20 a 200 µg/min (30-300 mg)	17 a 173 mg/L
Nefropatia Clínica:		
Macroalbuminúria	≥ 200 µg/min (≥ 300 mg)	≥ 174 mg/L
Proteinúria	≥ 500 mg/24h	≥ 430 mg/L

* American Diabetes Association ¹⁵

** Zelmanovitz T et al. ¹⁶⁻¹⁸

Albuminúria: urina de 24h com tempo marcado= µg/min ; urina de 24h sem tempo marcado= mg

A dosagem de albumina na urina deve ser realizada através de método sensível e específico, sendo a imunoturbidimetria e o radioimunoensaio comparáveis e os mais utilizados. Devido à grande variabilidade biológica da EUA, o diagnóstico de microalbuminúria deve ser sempre confirmado em pelo menos 2 de 3 amostras com um intervalo de 3 a 6 meses (15). Além da variabilidade intra-individual, diferentes fatores interferem na medida da EUA (19). Tanto fatores fisiológicos quanto não fisiológicos devem ser levados em consideração (Quadro 2).

Quadro 2. Fatores que aumentam os valores da albuminúria

Mau controle metabólico	Doença aguda
Infecção trato urinário	Hematúria
Exercício físico	Ingestão protéica, ingestão de água
Níveis pressóricos elevados	Menstruação, leucorréia
Obesidade maciça	Gestação
Insuficiência cardíaca	Febre

Diagnóstico diferencial:

No diagnóstico diferencial da ND deve ser lembrado que outras doenças renais podem ser responsáveis pelo aumento da EUA ou proteinúria em pacientes com DM 1 (3 a 8%) ou com DM 2 (12%) (20). Neste sentido, são sugestivos de um diagnóstico alternativo: aparecimento de proteinúria com menos do que 10 anos de duração de DM, velocidade de queda da taxa de filtração glomerular (TFG) maior do que a esperada (1ml/min/mês e 0,5 ml/min/mês, respectivamente em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2), aparecimento súbito de síndrome nefrótica, presença de hematúria e elevação de creatinina sérica sem aumento concomitante de EUA ou proteinúria .

Acompanhamento:

Nos pacientes com diagnóstico de micro- ou macroalbuminúria deve ser realizada a medida da TFG pelo menos anualmente para avaliação de perda de função renal ou de eficácia de intervenção terapêutica. Caso não seja possível utilizar método preciso (TFG medida pelo ⁵¹CrEDTA), recomenda-se que seja utilizado o cálculo estimado da TFG através da fórmula de Cockcroft e Gault [(140-idade) x peso / 72 x creatinina; em mulheres x 0,85], que fornece uma avaliação acurada da TFG em pacientes com ND e tem melhor correlação com a TFG do que a depuração de creatinina endógena (21, 22). Em pacientes com ND deve ser medida a EUA pelo menos a cada 3 meses para reavaliar as estratégias terapêuticas utilizadas para estabilização ou reversão da doença.

Retinopatia Diabética

Uma complicação microvascular importante do DM é a retinopatia diabética (RD). Após 20 anos de duração de DM ocorre em 99% dos pacientes com DM tipo 1 e em 60% dos pacientes com DM tipo 2 e é a principal causa de novos casos de cegueira entre norte-americanos nas idades de 20 a 64 anos, causando 8000 novos casos de cegueira a cada ano (23). No Brasil, estima-se que metade dos pacientes portadores de DM seja afetada pela RD, sendo responsável por 7,5% das causas de incapacidade de adultos para o trabalho (24) e por 4,58% das deficiências visuais (25). Níveis de glicose e pressão arterial elevados, junto com longo tempo de duração do DM, são os principais fatores de risco. Quadros graves de RD podem ser assintomáticos e o tratamento com laser é capaz de evitar a progressão da doença (26). Também outras intervenções, como a melhora do controle glicêmico (5, 27, 28) e da pressão arterial (6) e a utilização de inibidores da enzima conversora da angiotensina (4) podem modificar o curso clínico da doença. A detecção precoce da RD, associada ao tratamento correto no momento apropriado, é capaz de prevenir ou retardar a imensa maioria da perda visual relacionada ao DM.

Classificação e diagnóstico da RD:

A RD tem início nos capilares retinianos através do comprometimento da barreira hemato-retiniana. As alterações fundoscópicas seguem um curso progressivo, desde RD leve, caracterizada por aumento da permeabilidade vascular, a moderada e grave, caracterizada por oclusão vascular e conseqüente proliferação fibrovascular (neovasos na retina e face posterior do vítreo) e cicatrização. A classificação da RD, adotada pela Academia Americana de Oftalmologia (29) considera a presença destes estágios evolutivos, conforme está descrito no Quadro 3. Em qualquer estágio da RD pode ocorrer diminuição importante da acuidade visual causada por edema macular. Edema macular é definido pela presença de espessamento retiniano por acúmulo de fluidos na região da mácula e é a maior causa de diminuição da acuidade visual, principalmente em pacientes com DM tipo 2 (23). O edema macular é de difícil visualização com o oftalmoscópio, porém está freqüentemente associado à presença de exsudatos duros, que são depósitos lipídicos amarelados bem delimitados que situam-se nos bordos do edema retiniano.

Quadro 3. Classificação da Retinopatia Diabética*

Classificação	Características Fundoscópicas
Retinopatia diabética não proliferativa	
Mínima	• Raros microaneurismas
Leve	• Poucas hemorragias dispersas e microaneurismas
Moderada	• Moderadas hemorragias e microaneurismas, exsudatos duros e algodonosos podem estar presentes • Hemorragias intra-retinianas em todos os quadrantes;
Grave ou muito grave	• Veias em rosário em pelo menos dois quadrantes; • Anormalidades microvasculares intra-retinianas em pelo menos 1 quadrante.
Retinopatia diabética proliferativa	
Baixo risco	• Neovascularização retiniana ou do disco óptico, mas sem atingir características de alto risco.
Alto risco	• Neovasos no disco óptico maior do que 1/3 de área de disco; • Hemorragia pré-retiniana ou vítrea acompanhada por neovasos de disco óptico menores do que 1/3 de área de disco ou neovascularização retiniana maior que 1/2 área de disco.

(American Academy of Ophthalmology - www.AAO.org, 2002).

A cegueira está associada à fase avançada da RD representada pela RD proliferativa e suas manifestações: hemorragia pré-retiniana ou vítrea, proliferação fibrovascular e descolamento tracional de retina, neovasos de íris e glaucoma neovascular (23). Quanto mais grave o estágio da RD, maior é o risco de surgimento de redução grave de visão. A incidência de RD proliferativa é

aproximadamente o dobro em pacientes com DM tipo 1 quando comparados a pacientes com DM tipo 2 (30).

Idealmente a avaliação inicial deve ser feita por oftalmologista ou por endocrinologista experiente. Deve ser realizada a fundoscopia direta, sempre após dilatação pupilar com midriático. A angiografia fluoresceínica pode ser utilizada para melhor identificar áreas de não perfusão capilar e neovascularização, para avaliar perda visual inexplicada e orientar o tratamento do edema macular clinicamente significativo. Já a retinografia (fotografia colorida da retina) tem seu papel na documentação e acompanhamento da RD.

Acompanhamento:

Em pacientes com DM 1, a primeira avaliação deve ser realizada após 3-5 anos do diagnóstico do DM. Em geral, sugere-se que o rastreamento da doença retiniana não seria necessário antes dos 10 anos de idade. Entretanto, recentemente foi observado que a duração pré-puberal do DM parece ser importante no aparecimento da RD (31, 32). Nos pacientes com DM 2, é recomendada a pesquisa da RD logo que seja diagnosticado o DM (31). As avaliações subseqüentes deverão ser realizadas anualmente ou em intervalos menores dependendo da gravidade da alteração observada ou caso existam evidências de progressão (Quadro 4). Em pacientes com planos de engravidar, recomenda-se avaliação oftalmológica pré-concepção, ou no mais tardar, já no 1º trimestre da gestação. A freqüência de avaliações posteriores será determinada pelos achados oftalmológicos do 1º trimestre. A presença de edema macular, de RD não proliferativa moderada ou grave, qualquer evidência de RD proliferativa e possível envolvimento macular sugerido por perda visual não corrigida por fenda estenopêica, hemorragias ou exsudatos duros próximos à mácula constituem indicações de pronto encaminhamento para oftalmologista.

Quadro 4. Freqüência das revisões oftalmológicas de acordo com o estágio da Retinopatia Diabética (RD)*

Anormalidades retinianas	Acompanhamento
RD ausente ou RD não proliferativa mínima	Annual
RD não proliferativa leve	Cada 6 - 12 meses
RD não proliferativa moderada	Cada 6 - 12 meses
RD não proliferativa grave ou muito grave	Cada 1 - 4 meses
RD proliferativa (menos do que alto risco, alto risco, hemorragia vítrea, descolamento de retina)	Cada 1 - 4 meses
Edema macular clinicamente significativo	Cada 2 - 4 meses

*(American Academy of Ophthalmology - www. AAO.org, 2002).

COMPLICAÇÕES MACROVASCULARES

A doença cardiovascular no paciente com DM compreende a cardiopatia isquêmica, a doença vascular periférica e os acidentes vasculares cerebrais. Estas três complicações macrovasculares, respeitadas peculiaridades de cada uma, têm fatores de risco e mecanismos patogênicos comuns.

Doença Vascular Periférica

Na avaliação de rotina da doença vascular periférica utilizamos o questionário sobre claudicação intermitente da Organização Mundial da Saúde (questionário Rose; 33) (Anexo 1). Independente da presença de sintomas sugestivos de claudicação intermitente, procede-se o exame palpatório de pulsos de membros inferiores: pedioso, tibial posterior, poplíteos e femorais. Caso o questionário Rose para presença de claudicação intermitente seja positivo ou os pulsos periféricos dos pés não sejam palpáveis realiza-se a medida do índice perna/braço, para cada um dos membros inferiores, através da pressão arterial sistólica medida com Doppler. As medidas são realizadas em duplicata e utiliza-se o valor médio (34). Os valores de referência e condutas adotadas dependendo do valor do índice perna-braço são: $> 0,70$ = normal ou sem isquemia grave; $0,50 - 0,70$ = isquemia moderada, com encaminhamento para cirurgia vascular de acordo com quadro clínico e $< 0,50$ = alterado, com isquemia grave, encaminhar para cirurgia vascular.

Cardiopatia Isquêmica

Entre as complicações crônicas do DM a mais importante é a cardiopatia isquêmica pois a doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de mortalidade em pacientes com DM. Pacientes diabéticos apresentam um risco para evento cardiovascular 2 a 4 vezes maior do que indivíduos sem DM e mais de 50% dos pacientes morrem de DAC. Após infarto do miocárdio (IM) o prognóstico é pior, com uma maior incidência de insuficiência cardíaca congestiva, edema agudo de pulmão e choque cardiogênico. Também após procedimentos de revascularização a mortalidade é maior em pacientes com DM.

Os pacientes com DM podem apresentar como manifestação da DAC os chamados equivalentes anginosos, como dispnéia ao exercício, cansaço fácil, sensação de desmaio, diaforese, sintomas digestivos como eructações e náuseas, além de insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e morte súbita. Ainda, em uma porcentagem variável de casos (10 a 20%) os pacientes apresentam isquemia silenciosa ou isquemia assintomática onde não há qualquer manifestação de dor ou desconforto precordial (35,36). A escolha de testes diagnósticos para

DAC em pacientes com DM deve levar em consideração estas peculiaridades.

Indicações de avaliação de cardiopatia isquêmica no paciente com DM

No Quadro 5 estão descritas as indicações de avaliação de DAC de acordo com o consenso da Associação Americana de Diabetes adaptado (36-38).

Quadro 5. Indicações de avaliação de cardiopatia isquêmica no DM*

1. Sintomas típicos ou atípicos de angina
2. Alterações sugestivas de isquemia ou infarto no eletrocardiograma
3. Doença oclusiva coronariana ou periférica
4. Sedentarismo, idade ≥ 35 anos, e para iniciar programa de exercícios
5. Presença de 2 ou mais fatores de risco listados abaixo além do DM:
 - a) LDL colesterol ≥ 130 mg/dl ou HDL colesterol ≤ 35 mg/dl ou triglicérides ≥ 400 mg/dl
 - b) pressão arterial $> 140/90$ mmHg
 - c) Fumo
 - d) História familiar de CI precoce
 - e) Nefropatia diabética (micro ou macroalbuminúria)
6. Mais do que 10 anos de duração de DM
7. Presença de neuropatia autonômica

*Consenso da ADA, 1998. adaptado (36-38)

Testes diagnósticos

Um dos problemas na escolha dos testes diagnósticos para cardiopatia isquêmica (CI) são os baixos valores preditivos positivos em pacientes com DM relatados na literatura. Este fato pode estar relacionado a fatores que no DM interferem mais frequentemente com a sensibilidade e especificidade dos testes: hipertrofia ventricular esquerda relacionada à hipertensão, miocardiopatia diabética, neuropatia autonômica, insuficiência renal, síndrome X (angina microvascular) e disfunção endotelial.

Anamnese: A padronização da anamnese é feita através da aplicação do questionário cardiovascular da Organização Mundial da Saúde (Questionário Rose, 33; Anexo 1). Entretanto, deve ser lembrado que este questionário não contempla as manifestações atípicas de DAC frequentes no DM anteriormente citadas.

Eletrocardiograma (ECG) de repouso: Este teste pode indicar que o paciente é portador de cardiopatia isquêmica, independente de sintomas, por exemplo pela presença de IM antigo ou arritmia. Deve ser realizado em todo paciente com DM, pois é um dos critérios de investigação adicional de DAC, e dependendo da alteração encontrada sugere qual a melhor avaliação complementar.

ECG de esforço: está indicado no paciente assintomático com poucos fatores de risco para cardiopatia isquêmica. É capaz de identificar a maioria dos pacientes com oclusão da coronária esquerda ou com doença de

múltiplos vasos, embora com baixa sensibilidade para a detecção de obstrução de vaso único. O ECG de esforço normal é um sinal de bom prognóstico. Idealmente, medicações que interfiram com a frequência cardíaca devem ser suspensas e o paciente deve atingir cerca de 85% da frequência cardíaca máxima prevista no exercício para que o teste possa ser considerado diagnóstico. A impossibilidade de realizar o exercício adequadamente, como ocorre nos pacientes portadores de amputações, úlceras, deformidades e alterações de sensibilidade em membros inferiores, associadas ou não a um baixo condicionamento físico decorrente da idade, da presença de obesidade, entre outros fatores, podem contra-indicar o teste.

Cintilografia miocárdica: É realizada com radiofármacos, ^{201}Tl ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, e demonstra uma distribuição de fluxo heterogênea devido à baixa perfusão coronariana durante o exercício ou após vasodilatação farmacológica (dipiridamol endovenoso). No teste em repouso, pode ser demonstrada a presença de cicatriz miocárdica (infarto do miocárdio antigo) e com a utilização do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, é possível estimar a fração de ejeção. A cintilografia miocárdica está indicada naquele paciente com um quadro típico de angina e alterações no ECG compatíveis com DAC ou quando não é possível realizar o ECG de esforço. Tem a vantagem de localizar especificamente e quantificar os defeitos de perfusão, que de acordo com estudo recente realizado em pacientes com DM são preditivos de morte e de IAM (39). A utilização do dipiridamol, diferentemente do exercício, teria a vantagem de prescindir da suspensão de medicamentos que interferem na frequência cardíaca. Entretanto, foi observado que a manutenção de medicamentos anti-anginosos durante o exame reduz a sensibilidade do teste, subestimando a presença de doença de múltiplos vasos (40). Por isto, desde que não haja contra-indicação, recomenda-se que medicamentos anti-anginosos sejam suspensos antes da cintilografia miocárdica, com exercício ou com dipiridamol.

Ecocardiografia de estresse: A ultrassonografia é realizada em repouso e imediatamente após estresse. O teste detecta anormalidades na mobilidade (hipocontratilidade) na parede ventricular após estresse decorrente de isquemia miocárdica, além de demonstrar IM prévio e avaliar a função do ventrículo esquerdo. O estresse pode ser por exercício, preferencialmente, ou farmacológico (dobutamina). Deve ser realizado por ecocardiografista experiente e, em aproximadamente 5 – 10% dos pacientes, não pode ser interpretado por questões técnicas, o que limita o seu emprego. Muitos estudos mostram que a ecocardiografia com exercício tem a mesma acurácia que a cintilografia miocárdica, pelo menos em relação à doença de múltiplos vasos. Além disto, estudos

recentes em pacientes com DM demonstraram que o teste é capaz de prever a ocorrência de eventos cardíacos (morte cardíaca e IM não fatal) e mortalidade em geral, e neste sentido, fornece informações adicionais ao ECG de esforço (41), à presença de fatores de risco clínicos e de disfunção ventricular (42).

Outros testes não invasivos: A tomografia computadorizada (electron bean computed tomography-EBCT), pode ser utilizada na avaliação de DAC para detecção de calcificações nas coronárias, (coronariotomografia ultra-rápida), que se relacionam diretamente com a extensão da DAC. O teste é capaz de prever a ocorrência de eventos cardiovasculares também em pacientes com DM (43,44). A utilização da coronariotomografia ultra-rápida assim como outros métodos utilizados para avaliar a perfusão e viabilidade do miocárdio, como a ressonância magnética e tomografia com emissão de pósitrons (“PET scan”), não têm ainda um papel definido na rotina da avaliação de cardiopatia isquêmica em pacientes com DM (45).

Cineangiogramografia: A mortalidade associada ao procedimento é de 0,14%, sendo cerca de 0,25% em pacientes com mais de 60 anos. A presença de insuficiência cardíaca, doença vascular periférica severa, hipertensão não controlada, insuficiência renal e DM descompensado aumentam o risco de complicações associadas ao exame. As indicações para realização de cineangiogramografia são as mesmas utilizadas para pacientes não diabéticos (46) e está indicada sempre que clinicamente for importante definir a presença ou a severidade DAC e não for possível fazê-lo por método não invasivo. Deve ser salientado que pacientes assintomáticos ou com dor torácica atípica de origem incerta e com evidência de risco cardíaco elevado determinado por teste não invasivo, tem justificada a realização do exame (indicação de Classe I).

Em conclusão, no paciente com DM sintomático, a avaliação da DAC vai depender da severidade da síndrome isquêmica clínica, podendo o paciente ser encaminhado diretamente para angiogramografia coronariana ou ser indicado um teste não invasivo. A Figura 1 mostra um fluxograma para avaliação destes pacientes. O paciente assintomático que apresenta IM ou isquemia no ECG de repouso, ou ainda ECG anormal, mas sem isquemia definida, deve realizar cintilografia miocárdica com estresse, ou ecocardiografia sob estresse, para avaliar a localização e extensão de áreas comprometidas. Se o paciente apresentar doença vascular periférica ou acidente vascular cerebral, for iniciar programa vigoroso de exercícios físicos, apresentar alterações mínimas do segmento ST-T no ECG ou 2 ou mais fatores de risco cardiovascular (além do DM) a primeira opção é o ECG de esforço. Se houver contra-indicações ao exercício, deverá realizar cintilografia miocárdica ou ecocardiografia com estresse farmacológico.

NEUROPATIA DIABÉTICA

A neuropatia é uma complicação comum, afetando cerca da metade dos pacientes portadores de DM (47) e está associada com outra complicação importante destes pacientes que é a úlcera do pé. Gavin et al (48), observou que a polineuropatia sensitiva distal (PSD) está presente em 80% dos pacientes com ulceração do pé, ocorrendo isoladamente em 60% dos casos e em combinação com vasculopatia periférica em 20%.

A PSD é a forma mais comum de neuropatia nos pacientes com DM, todavia existem outras formas descritas que são: a neuropatia autonômica, a amiotrofia, as mononeuropatias, a mononeurite múltipla, as neuropatias dolorosas agudas e as paralisias por compressão (49). A PSD além de ser mais insidiosa, torna o paciente vulnerável para a ulceração e/ou amputação do pé (50). Assim sendo, a detecção precoce e o estabelecimento de orientação adequada para os indivíduos de risco é de importância fundamental.

Na investigação diagnóstica da PSD é importante fazer o diagnóstico diferencial com outras causas de neuropatia, p.ex: hipotireoidismo descompensado, hipovitaminose, uso de medicamentos (nitrofurantoinas, amiodarona, metronidazole, vincristina, cisplatina, taxol), alcoolismo, anemia perniciososa, tabes dorsalis e quadros de compressão radicular. Avaliação clínica e laboratorial adequada deve ser realizada para afastar estas condições. Recentemente, no ambulatório de endocrinologia do HCPA foi padronizado um fluxograma diagnóstico (anexo 2) de fácil aplicabilidade para o atendimento regular destes pacientes com DM (51). Este fluxograma foi validado a partir de associação com os resultados obtidos no estudo eletroneurofisiológico.

A neuropatia autonômica diabética (NAD) pode afetar qualquer órgão inervado pelo sistema nervoso autônomo. A NAD pode permanecer assintomática e indetectável na ausência de um exame clínico cuidadoso. Os estágios tardios da NAD estão associados com morbidade e mortalidade aumentadas (52). Desta forma, da mesma maneira que para a PSD, é essencial a detecção precoce destinada à prevenção de estágios sintomáticos avançados desta complicação. No diagnóstico da NAD são preconizados métodos diagnósticos confiáveis, específicos e sensíveis (53, 54). Na prática diária é fundamental o reconhecimento das manifestações clínicas da NAD mais comuns, para que se possa identificar os pacientes que precisam seguir uma avaliação mais completa. As manifestações clínicas da NAD estão resumidas a seguir:

- Sistema cardiovascular: taquicardia de repouso, hipotensão ortostática, arritmia maligna
- Sistema respiratório: apnéia do sono
- Trato gastro-intestinal: disfunção motora do esôfago, gastroparesia diabética, disfunção da vesícula biliar, enteropatia diabética (diarréia), hipomotilidade colônica (constipação), disfunção anorretal (incontinência fecal)
- Trato genito-urinário: cistopatia diabética (disfunção neurogênica vesical), impotência erétil e ejaculação retrógrada em homens e lubrificação vaginal diminuída em mulheres
- Termoregulação: disfunção motora da sudorese (hipoidrose/anidrose distal) e da salivação
- Sistema neuroendócrino: falha autonômica associada com hipoglicemia- contra-regulação defeituosa, hipoglicemia não-detectada

BIBLIOGRAFIA

1. Zeller K, Whitaker E, Sullivan L, Raski P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 424: 78-84, 1991.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-86, 1993.
3. Lewis, EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. For the collaborative study group: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329:1456-62, 1993.
4. Chatuverdi, Sjolie A-K, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, Rogulja-Pepeonik Z, Fuller JH (EUCLID Study Group). Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 351:28-31, 1998.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-53, 1998.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 317:703-12, 1998.

7. Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, Smidt UM, Parving HH. Randomized controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *Br Med J* 319:24-25, 1999.
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke RW, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-860, 2001.
9. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869, 2001.
10. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870-878, 2001.
11. Gross JL, Zelmanovitz T, Moulin CC, Mello VDF, Perassolo M, Leitão C, Hoefel A, Paggi A, Azevedo MJ. Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 25:645-651, 2002.
12. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310:356-60, 1984.
13. WWW.usrds.org.
14. Bruno RN, Gross JL. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6-year follow-up study. *J Diabetes Complications* 14:266-71, 2000.
15. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Position Statement *Diabetes Care* 25 (suppl 1): S85-S89, 2002.
16. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, de Azevedo MJ. Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 21:1076-1079, 1998.
17. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 20:516-519, 1997.
18. Gross JL, Zelmanovitz T, Oliveira J, de Azevedo MJ. Screening for diabetic nephropathy: is measurement of urinary albumin- to-creatinine ratio worthwhile? *Diabetes Care* 22:1599-1600, 1999.
19. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 18:572-581, 1995.
20. Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. *Diabetologia* 39:1638-45, 1996.
21. Gross JL, Silveiro SP, de Azevedo MJ, Peces M, Friedman R. Estimated creatinine clearance is not an accurate index of glomerular filtration rate in normoalbuminuric diabetic patients. *Diabetes Care* 16:407-8, 1993.
22. Friedman R, De Azevedo MJ, Gross JL. Is endogenous creatinine clearance still a reliable index of glomerular filtration rate in diabetic patients? *Braz J Med Biol Res* 21:941-944, 1988.
23. AAO. In: Basic and Clinical Science Course section 12: Retina and Vitreous; 1999-2000. p. 70-86.
24. Ministério da Saúde – estatísticas http://www.portalweb02.saude.gov.br/saude/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=132. Acessado em julho de 2002.
25. Schellini SA, Moraes Silva MRB, Moraes Silva MA. Diabetes, Retinopatia diabética e cegueira. *JBM* 67:171-173, 1994.
26. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report n. 9. *Ophthalmology* 98:766-785, 1991.
27. DCCT. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:36-51.
28. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkybo Y, Wake N. Long-term results of the kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23(s2):B21-B29, 2000.
29. AAO. Information statement: Eye care for people with diabetes mellitus. <http://www.medem.com/search/article-display.cfm?path=n:&mstr=/ZZZHN8AAHEC.html&soc=AAO&srch=typ=NAU-serch>. Acessado em agosto 2002.
30. Miki E, Lu M, Lee ET, Keen H, Bennett PH, Russel D, et al. The incidence of visual impairment and its determinants in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 44 (Suppl2):S31-S36, 2001.

31. American Diabetes Association. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 25(suppl1):s90-s93, 2002
32. Porta M, Sjoelie AK, Chaturverdi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, Fuller JH, EURODIAB Prospective Complications Study Group. *Diabetologia* 44:2203-09, 2001.
33. Rose G, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. In *Cardiovascular Survey Methods*. WHO Monograph Series No., 2nd edn. WHO, 1982: p. 123-129.
34. Orchard TJ, Strandness JR DE. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 16: 1199-1209, 1993.
35. Janand-Dellenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V: Silent myocardial ischemia in patients with diabetes. Who to screen. *Diabetes Care* 22:1396-1400,1999.
36. Beck MO, Silveiro SP, Friedman R, Clausell N, Gross JL. Asymptomatic coronary artery disease is associated with cardiac autonomic neuropathy and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 22:1745-1747, 1999.
37. American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 21:1551-1559,1998.
38. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 25(suppl. 1): S74-S77, 2002.
39. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R et al. Impact of diabetes on the stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 105: 5-7, 2002.
40. Sharir T, Rabinowitz B, Livschitz S, Moalem I, Baron J, Kaplinsky E, Chouraqui P. Underestimation of extent and severity of coronary artery disease by dipyridamole stress thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging in patients taking antianginal drugs. *J Am Coll Cardiol* 31: 1540-1546, 1998.
41. Bigi R, Desideri A, Cortigiani L, Bax JJ, Celegon L, Fiorentini C. Stress echocardiography for risk stratification of diabetic patients with known or suspected coronary artery disease. *Diabetes Care* 24: 1596-1601, 2001.
42. Marwick TH, Case C, Sawada S, Vasey C, Short L, Lauer M. Use of Stress Echocardiography to Predict Mortality in Patients With Diabetes and Known or Suspected Coronary Artery Disease. *Diabetes Care* 25: 1042-1048, 2002.
43. Hosoi M, Sato T, Yamagami K, Hasegawa T, Yamarita T, Miamoto M, Yoshioka K et al. Impact of diabetes on coronary stenosis and coronary artery calcification detected by electron-beam computed tomography in symptomatic patients. *Diabetes Care* 25: 696-701, 2002
44. Schurgin S, Rich S, Mazzone T. Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care* 24:335-338, 2001.
45. Inzucchi SE. Noninvasive assessment of the diabetic patient for coronary artery disease. *Diabetes Care* 24: 1519-1521, 2001.
46. Scanlon PJ, Faxon PD, Audet A-M et al. ACC/AHA Guidelines for coronary angiography. Executive Summary and Recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography). *Circulation* 99: 2345-2357, 1999.
47. Shaw J, Zimmet P. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Rev* 7:245-252, 1999
48. Gavin LA. A comprehensive approach to sidestep diabetic foot problems. *The Endocrinologist* 3:191, 1993.
49. Eaton SEM, Tesfaye S. Clinical manifestation and measurement of somatic neuropathy. *Diabetes Rev* 7:312-325, 1999.
50. Boulton AJM. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Ver* 7: 326-340, 1999.
51. Costa LA. Polineuropatia distal: métodos diagnósticos e estadiamento em pacientes com diabetes melito tipo 2, 1997, Dissertação de Mestrado, Biblioteca da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
52. Ewing DJ, Clarke BF. Diabetic autonomic neuropathy: present insights and future prospects. *Diabetes Care* 9:648-665, 1986.
53. Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association Academy of Neurology. *Diabetes Care* 11:592-597, 1988.
54. Kanh R. Proceedings of a consensus development conference on standardized in diabetic neuropathy. Autonomic nervous system testing. *Diabetes Care* 15 (suppl 3):1095-1103, 1992.

Anexo 1: QUESTIONÁRIO CARDIOVASCULAR DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (Questionário Rose)

A) Angina (dor no peito aos esforços)

1. Você teve qualquer tipo de dor ou desconforto no peito?
Sim (1) Não (2). Se não, vá para o item C.
A partir daqui, se a resposta escolhida estiver marcada com asterisco vá direto ao item B)
2. Tem dor quando sobe escada/ lombo ou caminha rápido?
Sim (1) Não (2) *
Nunca se apressa ou sobe degraus (3)
3. Você tem dor no peito quando caminha a passo normal em nível plano?
Sim (1) Não (2)
4. O que você faz se tem a dor enquanto está caminhando:
para ou diminui a marcha (1)
continua caminhando igual (2) *
5. Se você permanece imóvel, o que acontece?
a dor alivia (1) a dor não alivia (2) *
6. Quanto tempo leva?
10 minutos ou menos (1) mais de 10 minutos (2) *
7. Pode me mostrar onde é a dor?
esterno região superior ou média (1)
esterno na região inferior (2)
tórax anterior esquerdo (3)
braço esquerdo (4)
outra (s) (5)
8. Você sente mais alguma coisa?
Sim (1) Não (2)

B) Possível IAM

9. Você já teve forte dor no peito por meia hora ou tempo mais prolongado?
Sim (1) Não (2)

C) Claudicação Intermitente

A partir daqui, se a resposta escolhida estiver marcada com asterisco nenhuma outra pergunta é necessária

10. Você tem dores nas pernas ao caminhar?
Sim (1). Não (2) *
10^a) Em que perna?
Direita (1) Esquerda (2)
11. Esta dor sempre inicia quando você está imóvel ou sentado?
Sim (1) * Não (2)

12. Em que parte da sua perna você sente a dor?
a dor inclui a panturrilha (1)
a dor não inclui a panturrilha (1) *
se a panturrilha não for mencionada perguntar: Algum outro local mais?
13. Tem dor quando sobe escada/ lombo ou caminha rápido?
Sim (1) Não (2) *
14. Você sente a dor quando caminha a passo normal em nível plano?
Sim (1) Não (2)
15. A dor sempre desaparece enquanto você está caminhando?
Sim (1) * Não (2)
16. O que você faz se tem a dor enquanto está caminhando:
para ou diminui a marcha (1)
continua caminhando igual (2) *
17. O que acontece com a dor se você permanece imóvel?
a dor alivia (1)
a dor não alivia (2) *
18. Em quanto tempo?
10 minutos ou menos (1)
mais de 10 minutos (2)

INTERPRETAÇÃO:

ANGINA PECTORIS: indivíduos que respondem a todas perguntas como segue:

1. sim
2. ou 3. Sim
4. para ou diminui
5. alivia
6. 10 minutos ou menos
7. esterno (superior, inferior ou médio) OU tórax anterior E braço esquerdo

POSSÍVEL INFARTO: indivíduos que repondem como segue:

9. sim (1)

CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE: individuos que respondem a todas perguntas como segue:

3. sim
10. sim
11. não
12. inclui a panturrilha
13. ou 14. sim
15. não
16. para ou diminui
17. alivia
18. 10 minutos ou menos

Anexo 2. AVALIAÇÃO DE POLINEUROPATIA SENSITIVA DISTAL

Sintomas

Pense nas suas 2 pernas, pés, braços ou mãos e responda se você apresenta dor ou desconforto como: dormência, queimação ou formigamento em repouso, nos últimos 6 meses.

SIM () NÃO ()

Se sim, responda as seguintes perguntas:

Caracterize a dor ou desconforto:

Cansaço	1	Queimação	2
Cãimbra	1	Formigamento	2
Dolorimento	1	Dormência	2
Outros	0	Não sei	0

Local onde mais sente a dor ou desconforto:

Pés ou solas dos pés	2	Mãos	0
Pernas	1	Braços	0
Calcanhares	1	Outros	0

Especificar:

Estes sintomas acordam você à noite ?

SIM (1) NÃO (0) NÃO SEI (0)

Quando pioram estes sintomas ?

DIA (0) NOITE (2)

DIA E NOITE (1) NÃO SEI (0)

Escore de sintomas de sensibilidade (somar os pontos dos itens acima) =

Sinais

Presente (Normal) = 0 Ausente ou diminuído = 1

	Direito	Esquerdo
Reflexos profundos		
Aquileu		
Sensibilidade vibratória		
Hálux		
Index		
Sensibilidade térmica		
Hálux		
Index		
“Pin prick“		
Hálux		
Index		
Monofilamento		
Hálux		
Index		
Caminhar calcanhares		

Escores de sinais de exame físico (somar os pontos e itens acima) =

Neuropatia Periférica presente se: Escore dos sintomas de alteração da sensibilidade > 7 OU

Escore dos sinais de exame físico ≥ 3 OU Apenas dificuldade de deambular nos calcanhares.

ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS NA NEFROPATIA DIABÉTICA E RELAÇÃO ENTRE A ESTRUTURA GLOMERULAR E A FUNÇÃO RENAL

Maria Luiza Avancini Caramori

RESUMO

Os estudos iniciais, mostrando que cerca de 80% dos pacientes com diabetes melito (DM) tipo 1 e microalbuminúria progrediam para proteinúria, levaram ao uso da microalbuminúria como um indicador de pacientes com risco aumentado para nefropatia diabética, tanto no DM tipo 1 quanto no tipo 2. Entretanto, alguns pacientes com microalbuminúria apresentam alterações de estrutura renal avançadas e a microalbuminúria pode, nestes casos, ser mais um marcador da presença de lesões glomerulares do que um indicador do desenvolvimento futuro de nefropatia diabética. Estudos mais recentes sugerem que apenas 30-45% dos pacientes microalbuminúricos irão progredir para proteinúria, enquanto que cerca de 30% irá regredir para normoalbuminúria. Apesar disto, a excreção urinária de albumina ainda é o melhor indicador não-invasivo de pacientes em risco para nefropatia diabética e deve ser pesquisada de acordo com as normas vigentes. Entretanto, é necessário que novos indicadores de risco sejam avaliados, para uso isolado ou em associação a outros parâmetros disponíveis. A estrutura glomerular no DM e as relações entre a estrutura glomerular e a função renal têm sido estudadas. Neste sentido, o uso de parâmetros estruturais renais na tentativa de identificar pacientes com risco aumentado de desenvolver nefropatia diabética poderia ser útil, uma vez que existe boa correlação entre a estrutura glomerular e as manifestações clínicas da nefropatia diabética. Além disto, em estudos longitudinais, estes parâmetros parecem estar associados à progressão clínica da nefropatia diabética.

ABSTRACT

Initial studies showing an 80% rate of progression from microalbuminuria to proteinuria in type 1 diabetic patients led to the broad acceptance of microalbuminuria as an useful clinical predictor of increased diabetic nephropathy risk among type 1 and type 2 diabetic patients. Some microalbuminuric patients, however, have quite advanced renal structural changes, and microalbuminuria may, in such cases, be a marker rather than a predictor of diabetic nephropathy. More recent studies have observed only about 30-45% of progression from microalbuminuric to proteinuria over 10 years, while about 30% of microalbuminuric patients became normoalbuminuric and the rest remained microalbuminuric. Albumin excretion rate remains the best available noninvasive predictor of diabetic nephropathy risk and should be regularly measured according to established guidelines. Nonetheless, investigations into new risk markers of diabetic nephropathy risk or into the combined use of currently available predictive parameters are needed. Research has been done to evaluate the glomerular structure in patients with type 1 and type 2 diabetes, as well as to evaluate the relationships between glomerular structural parameters and renal function. Since there is a strong relationship between glomerular structural parameters and clinical manifestations of diabetic nephropathy, these structural parameters could be useful in the identification of patients with increased diabetic nephropathy risk. Moreover, longitudinal studies suggest that glomerular structural parameters are associated with clinical progression of diabetic nephropathy.

INTRODUÇÃO

Nos Estados Unidos da América, cerca de 45% dos pacientes que ingressam em programas de substituição renal são portadores de diabetes melito (DM) ¹. Também na Europa, o DM é a doença renal primária mais freqüente em pacientes com doença renal terminal ². A maioria destes pacientes (80%) apresenta DM tipo 2. Tendo como base estes dados, pode-se concluir que a nefropatia diabética representa um importante problema de saúde pública.

Alguns autores relataram que a proporção de pacientes com DM tipo 1 que desenvolvem nefropatia diabética vem declinando ao longo dos anos ³⁻⁵. Entretanto, isto não foi confirmado em estudos mais recentes ⁶ e, na última década, um rápido e contínuo aumento no número de pacientes com DM ingressando em programas de substituição renal vem sendo observado ¹. É interessante notar que este aumento na incidência de doença renal terminal causada pelo DM tem sido observado apesar das recomendações, por parte de associações como a Associação Americana de Diabetes ⁷, de avaliações periódicas da excreção urinária de albumina, na tentativa de identificar pacientes com risco aumentado de nefropatia diabética e de intensificar o controle glicêmico e da pressão arterial nestes pacientes. Mudanças nos critérios de indicação para o início do tratamento da doença renal terminal em pacientes com DM e aumento na sobrevivência destes pacientes podem ter contribuído para o aumento no número de pacientes com DM ingressando em programas de substituição renal.

As alterações na estrutura renal causadas pelo DM são específicas, criando um padrão que não é visto em outras doenças renais. A gravidade das lesões parece estar relacionada à duração do DM, ao grau de controle metabólico e a fatores genéticos. Finalmente, estas alterações estruturais progressivas levam aos distúrbios funcionais da nefropatia diabética. Entretanto, a relação entre a duração do DM e a extensão das lesões glomerulares não é precisa. Isto está de acordo com a marcada variabilidade na susceptibilidade à nefropatia diabética, onde alguns pacientes podem apresentar insuficiência renal após terem DM por 15 anos ou menos, enquanto outros não apresentam complicações apesar de apresentarem DM por várias décadas.

ESTRUTURA GLOMERULAR NA NEFROPATIA DIABÉTICA

Microscopia Óptica

A alteração estrutural mais precoce do DM tipo 1, a hipertrofia renal, não se reflete em alterações específicas na microscopia óptica. Em muitos pacientes, a estrutura glomerular permanece normal, ou quase normal, apesar

de várias décadas de DM ⁸⁻¹⁰. Outros, desenvolvem expansão mesangial difusa progressiva, que se apresenta como um aumento na quantidade de material na matriz mesangial que se cora pela técnica do ácido periódico de Schiff (PAS) (Figura 1). Áreas de expansão mesangial extrema, chamadas de nódulos de Kimmelstiel-Wilson, ou expansão mesangial nodular (Figura 2), ocorrem em cerca de 40-50% dos pacientes que desenvolvem proteinúria. Nestes nódulos, os núcleos das células mesangiais estão situados em paliçadas na periferia da lesão, circundando massas de matriz mesangial. É possível que estes nódulos resultem de microaneurismas que se formam nos capilares glomerulares ¹¹. Apesar de serem diagnósticos de DM, os nódulos de Kimmelstiel-Wilson não são necessários para que disfunção renal se desenvolva. Alterações renais mais precoces incluem a presença de material hialino nas arteríolas aferentes e eferentes. A gravidade destas lesões é diretamente relacionada à freqüência de glomerulosclerose global que, por sua vez, parece resultar da isquemia glomerular. É também possível detectar, por microscopia óptica, espessamento das membranas basais glomerular e tubular, entretanto estas alterações são mais facilmente detectadas por microscopia eletrônica. Finalmente, em fases tardias da doença, atrofia tubular avançada e fibrose intersticial, alterações comuns à maioria das doenças renais, são geralmente observadas.

Imunofluorescência

O DM é caracterizado, na imunofluorescência, pela presença de um padrão linear de IgG (especialmente IgG4) e de albumina nas membranas basais glomerular e tubular e na cápsula de Bowman ¹². Os estudos imunohistoquímicos indicam que as alterações da matriz extracelular no mesângio e nas membranas basais glomerular e tubular representam, pelo menos em parte, expansão de componentes intrínsecos da matriz, incluindo colágenos tipo IV e tipo VI, laminina e fibronectina ¹³. Entretanto, a natureza exata do material que se acumula não é completamente conhecida ^{14,15}.

Microscopia Eletrônica

A estrutura glomerular no início do DM é normal e alterações morfométricas podem ser detectadas somente após 1,5 a 2,5 anos de doença ¹⁶. Entretanto, enquanto alguns indivíduos apresentam estrutura glomerular normal por vários anos, outros desenvolvem lesões graves rapidamente. Usando técnicas morfométricas, a primeira alteração renal detectável no DM é o espessamento da membrana basal glomerular ¹⁷ (Figura 3), sendo que o espessamento da membrana basal tubular ocorre quase que em paralelo ^{18,19}. O aumento na área relativa do mesângio pode ser observado, de maneira objetiva, entre 4 e 5 anos de DM. Estudos de morfometria renal em pacientes com

DM tipo 1 sugerem que o volume fracional do mesângio por glomérulo, $[V_v(\text{Mes}/\text{glom})]$, aumenta de 0,2, no estado normal, para cerca de 0,4 quando a proteinúria inicia, atingindo 0,6 a 0,8 em pacientes cuja filtração glomerular está reduzida em 50-60%^{8,9,20-22}. Entretanto, como será discutido posteriormente, existe uma importante variação individual na gravidade das lesões associadas a aumentos na excreção urinária de albumina^{23,24}.

Em pacientes com DM também são observadas alterações qualitativas e quantitativas no interstício renal. Alterações intersticiais renais são comuns a várias doenças renais e a fibrose intersticial é caracterizada por um aumento das proteínas e da matriz extracelular²⁵. Entretanto, diferente do que é observado no glomérulo²⁶, o acúmulo de matriz extracelular no interstício parece ser um evento tardio, ocorrendo somente quando a filtração glomerular já se encontra reduzida²⁷. Nas fases iniciais de expansão intersticial as alterações celulares predominam e não se observa aumento quantitativo no colágeno²⁷.

ALTERAÇÕES FUNCIONAIS NA NEFROPATIA DIABÉTICA

Na fase inicial da nefropatia diabética, os pacientes predispostos seriam caracterizados pela presença de indicadores de risco para nefropatia. Estes indicadores estariam relacionados aos fatores relacionados à patogênese da nefropatia diabética. Neste sentido, o grau de controle metabólico, as alterações hemodinâmicas, os fatores genéticos e outros fatores associados ao acúmulo de matriz extracelular estariam entre os possíveis candidatos. Tem sido geralmente aceito que pacientes com DM de longa duração e excreção urinária de albumina normal apresentam baixo risco de progressão para nefropatia diabética. Entretanto, um número significativo de pacientes normoalbuminúricos com DM tipo 1 de longa duração evolui para nefropatia clínica^{23,28}. Apesar de certa controvérsia existir^{8,29}, é importante notar que pacientes normoalbuminúricos com DM tipo 1 podem apresentar alterações histopatológicas renais^{9,24}. Entretanto, a gravidade das lesões renais nestes pacientes é variável e parece estar associada, entre outros fatores, à duração do DM (ver abaixo). A taxa de desenvolvimento das lesões de nefropatia diabética é menos clara em pacientes com DM tipo 2, uma vez que, à exceção dos estudos em índios Pima, a duração do DM não é conhecida. Mesmo assim, pacientes normoalbuminúricos com DM tipo 2 Caucásios³⁰, Japoneses³¹ e índios Pima³² apresentam aumento da espessura da membrana basal do glomérulo e do volume fracional do mesângio. Assim como em pacientes com DM tipo 1, existe importante sobreposição com valores normais, e alguns pacientes com normoalbuminúria apresentam alterações glomerulares avançadas^{30,31}.

Estudos realizados no início da década de 80³³⁻³⁵ estabeleceram que níveis de excreção urinária de albumina acima de determinados valores (15, 30 ou 70 $\mu\text{g}/\text{min}$, dependendo do estudo) eram preditivos para o desenvolvimento de nefropatia clínica. Com base nestes estudos³³⁻³⁵, foi publicado um consenso que estabeleceu que valores entre 20 e 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ caracterizavam a etapa de microalbuminúria³⁶. Nestes estudos, cerca de 80% dos pacientes que apresentavam níveis de excreção urinária de albumina acima dos valores considerados críticos desenvolveu proteinúria. Entretanto, estudos mais recentes^{23,28,37,38} sugerem que o risco de progressão para proteinúria, apesar de aumentado em pacientes com microalbuminúria, não é tão elevado como sugerido inicialmente. Os pacientes microalbuminúricos apresentam, em média, alterações histopatológicas renais mais graves do que os pacientes normoalbuminúricos^{9,24}. Entretanto, parece existir uma sobreposição importante entre a gravidade das lesões observadas nestes pacientes e a de pacientes com normoalbuminúria ou com proteinúria²⁴ (Figura 4). Estes achados estruturais estão de acordo com a observação de que cerca de 30% dos pacientes microalbuminúricos podem reverter para normoalbuminúria, enquanto que 30-45% deles irão progredir para nefropatia clínica nos próximos 10 anos e os pacientes restantes permanecerão microalbuminúricos²³. É interessante ressaltar que cerca de 30% dos pacientes com DM tipo 2 e microalbuminúria apresentam estrutura glomerular normal ou quase normal, outros 30% lesões típicas de nefropatia diabética, semelhantes às observadas em pacientes com DM tipo 1, e 40% apresentam padrões atípicos de lesões renais³⁹ (Figura 5).

No estágio de nefropatia clínica a concentração de proteínas totais em urina de 24 h é superior a 500 mg. Os valores de albuminúria correspondentes a este valor de proteinúria são: 200 mg/min, 300 mg/24 h e 300 mg/g creatinina⁷. Nos pacientes com DM tipo 1, a partir do diagnóstico de nefropatia clínica, ocorre uma redução média nos valores de filtração glomerular da ordem de 1 ml/min/mês⁴⁰⁻⁴². Aproximadamente 50% dos pacientes com DM tipo 1 desenvolvem insuficiência renal terminal após 10 anos do início da proteinúria e cerca de 75% após 15 anos. Sem intervenção terapêutica específica, a sobrevida mediana após o surgimento de proteinúria persistente se situa entre 7 e 10 anos^{3,43}. Nestes pacientes, as lesões renais são ainda mais avançadas e há um aumento na proporção de glomérulos esclerosados²⁴. A evolução desfavorável observada neste estágio reforça a necessidade de se indentificar pacientes com risco aumentado de nefropatia diabética cedo no curso da doença, num período em que intervenções terapêuticas específicas possam ser mais efetivas.

RELAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS NA NEFROPATIA DIABÉTICA

Se acredita que a expansão mesangial, causada principalmente pelo acúmulo de matriz extracelular, leve à redução do lúmen capilar, reduzindo a superfície de filtração glomerular e, conseqüentemente, a taxa de filtração glomerular. Sendo assim, o volume fracional do mesângio é um dos determinantes da taxa de filtração glomerular (Figura 6) e da taxa de excreção urinária de albumina (Figura 7). A superfície de filtração glomerular, por sua vez, está diretamente correlacionada com a taxa de filtração glomerular (Figura 8) e inversamente correlacionada ao grau de expansão mesangial²⁴.

DM Tipo 1

Estudos avaliando pacientes normoalbuminúricos com DM tipo 1 de curta duração^{17,29} observaram aumento da espessura da membrana basal glomerular e do volume fracional da matriz mesangial, mas não do volume fracional do mesângio. Entretanto, estudos avaliando pacientes normoalbuminúricos com DM de longa duração consistentemente encontram alterações na estrutura glomerular destes pacientes, incluindo aumento do volume fracional de mesângio^{9,24}. Além disto, pacientes normoalbuminúricos com DM tipo 1 de longa duração que apresentam redução da taxa de filtração glomerular apresentam lesões glomerulares mais avançadas do que pacientes normoalbuminúricos com filtração glomerular normal⁴⁴. É também de interesse o achado de que pacientes normoalbuminúricos com DM tipo 1 de longa duração que progrediram para microalbuminúria ou proteinúria após 5 a 17 anos de seguimento apresentavam, na avaliação inicial, lesões glomerulares mais avançadas do que pacientes que permaneceram normoalbuminúricos⁴⁵. Também em pacientes microalbuminúricos com DM tipo 1, a espessura da membrana basal do glomérulo é um dos determinantes ($r^2=0,67$; $P<0,0001$) dos níveis de excreção urinária de albumina após 6 anos de acompanhamento⁴⁶. Estes achados sugerem que o estado diabético *per se* é estímulo suficiente para que alterações estruturais renais iniciem, mas que outros fatores governam a progressão destas lesões, uma vez que apenas uma fração dos pacientes com DM desenvolverá nefropatia clínica. As alterações intersticiais renais também parecem se correlacionar às alterações funcionais em pacientes com DM tipo 1^{27,47}, contudo esta relação parece ser complexa e mudar com a progressão da doença. De fato, em pacientes normoalbuminúricos e microalbuminúricos com DM tipo 1⁴⁸, o aumento na excreção urinária de albumina está associado ao aumento no $V_v(\text{Mes}/\text{glom})$, mas não ao aumento no volume fracional de interstício por córtex [$V_v(\text{Int}/\text{córte})$], enquanto que em pacientes proteinúricos^{47,49} ambos, $V_v(\text{Mes}/\text{glom})$ e $V_v(\text{Int}/\text{córte})$, estão relacionados à

excreção urinária de albumina e à taxa de filtração glomerular. A atrofia tubular progressiva, a hialinose arteriolar, a arteriosclerose e a glomerulosclerose também são componentes importantes da nefropatia diabética que provavelmente contribuem para uma redução adicional na filtração glomerular. Por último, a arteriosclerose de vasos de maior calibre, especialmente em pacientes com DM tipo 2, pode levar a dano renal isquêmico.

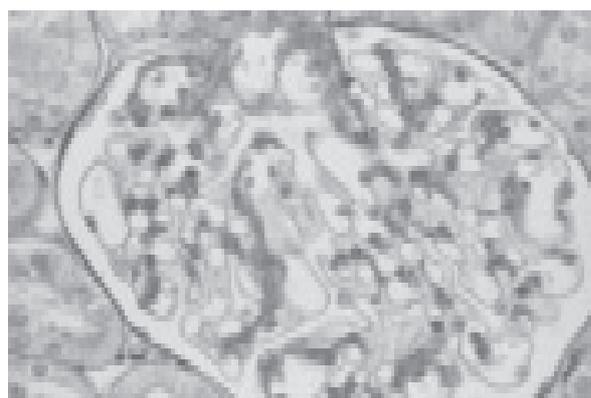
DM Tipo 2

Em pacientes com DM tipo 1 as lesões renais tendem a progredir em paralelo, enquanto que em pacientes com DM tipo 2 isto freqüentemente não é o caso^{39,50}. Sendo assim, em pacientes com DM tipo 2, as relações entre estrutura glomerular e função renal são menos claras. Alguns estudos relatam relações fracas entre estrutura e função^{30,31}, enquanto que outros descrevem relações mais típicas^{51,52}, semelhantes às observadas em pacientes com DM tipo 1. Apesar disto, pacientes microalbuminúricos com DM tipo 2 parecem ter a evolução de sua função renal (avaliada por alterações na taxa de filtração glomerular) dependente das alterações histopatológicas renais. Pacientes com lesões típicas de nefropatia diabética, isto é, aumento do volume fracional do mesângio acompanhado por alterações vasculares e intersticiais, apresentam queda mais acelerada da taxa de filtração glomerular, quando comparados a pacientes com predomínio de lesões vasculares e/ou intersticiais ou a pacientes que apresentam estrutura glomerular normal ou quase normal³⁹. Estudos de microscopia eletrônica corroboram estes achados, e pacientes microalbuminúricos ou proteinúricos com declínio mais rápido da filtração glomerular apresentam maior volume fracional do mesângio e aumento da espessura da membrana basal glomerular⁵³. Outro estudo, acompanhando pacientes com DM tipo 2 e microalbuminúria ou proteinúria, observou que o aumento observado no volume fracional do interstício [$V_v(\text{Int}/\text{córte})$] após dois anos estava associado a alterações na proteinúria neste mesmo intervalo⁵⁴. Estes resultados ainda são controversos, um vez que não foi observada associação entre a gravidade das lesões glomerulares e a velocidade da queda da taxa de filtração glomerular pacientes proteinúricos com DM tipo 2 após 1,8 anos de acompanhamento⁵⁵.

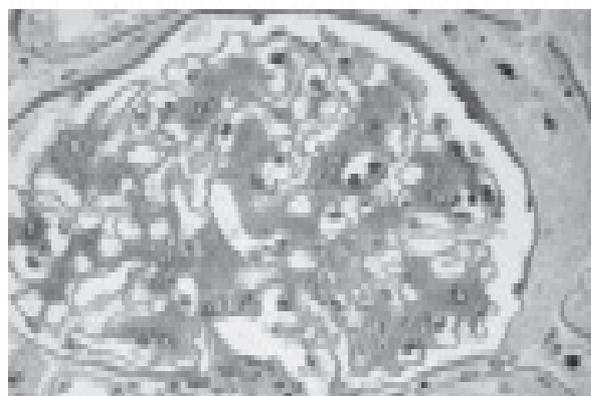
COMENTÁRIOS GERAIS

A nefropatia diabética, por sua prevalência, morbidade e mortalidade associadas, é uma importante complicação do DM. Até o presente momento, não existem marcadores que permitam identificar de forma precisa os pacientes predispostos ao desenvolvimento de nefropatia. O papel da excreção urinária de albumina como marcador de risco para a nefropatia diabética e a sua relação com a gravidade das lesões glomerulares não estão

bem definidos. A avaliação mais precisa destes aspectos fornecerá subsídios para o melhor entendimento da associação entre estes fatores e o desenvolvimento de nefropatia clínica. A identificação precoce de pacientes susceptíveis permitiria que medidas terapêuticas, como o controle intensivo da glicemia e da pressão arterial e a manipulação protética da dieta, fossem direcionadas a estes indivíduos. Além disto, o conhecimento dos fatores e mecanismos associados à patogênese da nefropatia diabética poderia levar ao desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas mais específicas e eficazes a serem oferecidas a pacientes com risco aumentado. Neste sentido, a avaliação da presença de lesões glomerulares em pacientes com DM de longa duração pode, talvez, ajudar a definir pacientes que apresentem risco mais elevado de progressão para nefropatia diabética. É razoável concluir que alterações glomerulares são importantes no desenvolvimento das alterações funcionais iniciais da nefropatia diabética, enquanto que alterações intersticiais e vasculares são importantes em determinar a taxa de progressão da nefropatia estabelecida para doença renal terminal.



A



B

Figura 1. Fotografia de microscopia óptica de um glomérulo de (A) um indivíduo sem diabetes mellitus e (B) de um paciente com diabetes mellitus tipo 1. Note a expansão mesangial difusa e o espessamento da membrana basal glomerular e da cápsula de Bowman no glomérulo do paciente com diabetes mellitus (B) (Ácido Periódico de Schiff 400X).

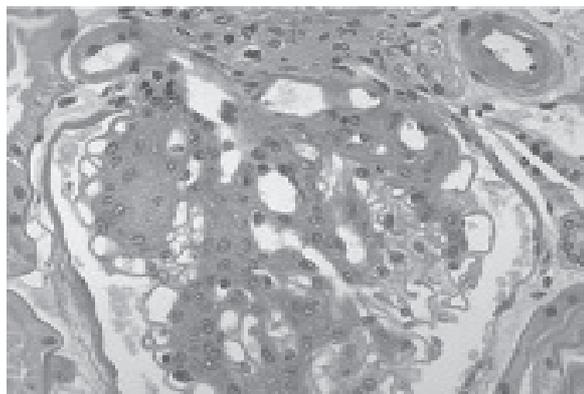
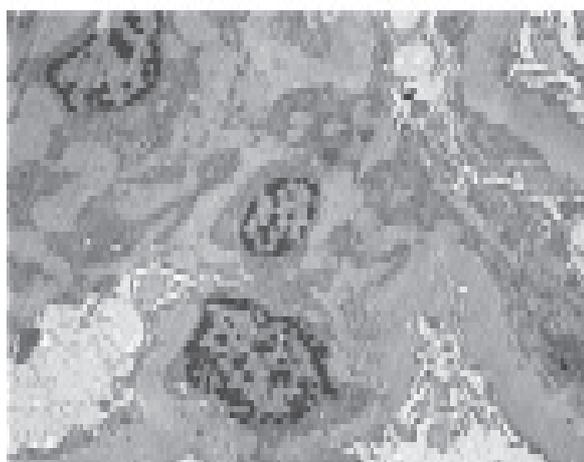


Figura 2. Fotografia de microscopia óptica de um glomérulo de um paciente com diabetes mellitus tipo 1 e proteinúria. Note a presença de expansão mesangial nodular (nódulo de Kimmelstiel-Wilson) e a presença de múltiplas arteriolas na região hilar (Ácido Periódico de Schiff 400X).



A



B

Figura 3. Fotografia de microscopia eletrônica de um glomérulo de (A) um indivíduo sem diabetes mellitus e (B) de um paciente com diabetes mellitus tipo 1. Note o espessamento da membrana basal glomerular no glomérulo do paciente com diabetes mellitus (B) (11.000X).

ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS NA NEFROPATIA DIABÉTICA

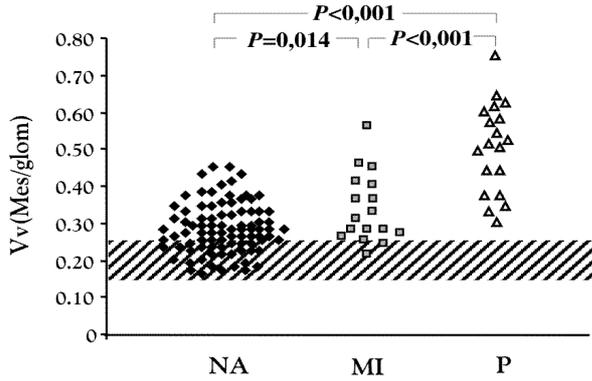


Figura 4. Volume fracional do mesângio [Vv(Mes/glom)] em 88 pacientes com diabetes mellitus tipo 1 normoalbuminúricos (NA), 17 microalbuminúricos (MI) e 19 proteinúricos (P). A barra horizontal representa os valores de referência (média \pm 2 DP) do Vv(mes/glom) em um grupo de 76 indivíduos sem diabetes melito.

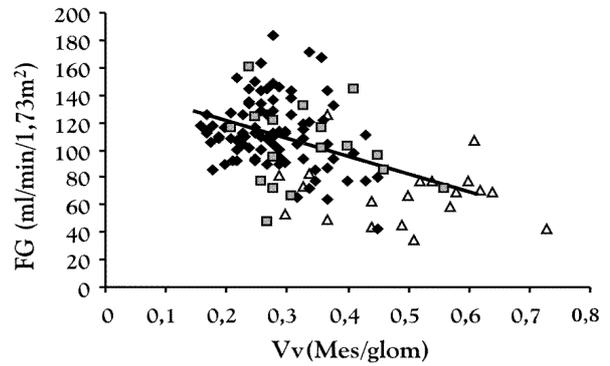


Figura 6. Correlação entre o volume fracional do mesângio por glomérulo [Vv(Mes/glom)] e a taxa de filtração glomerular (FG) em 125 pacientes com diabetes mellitus tipo 1; 88 normoalbuminúricos (\blacklozenge), 17 microalbuminúricos (\square) e 19 proteinúricos (\triangle).

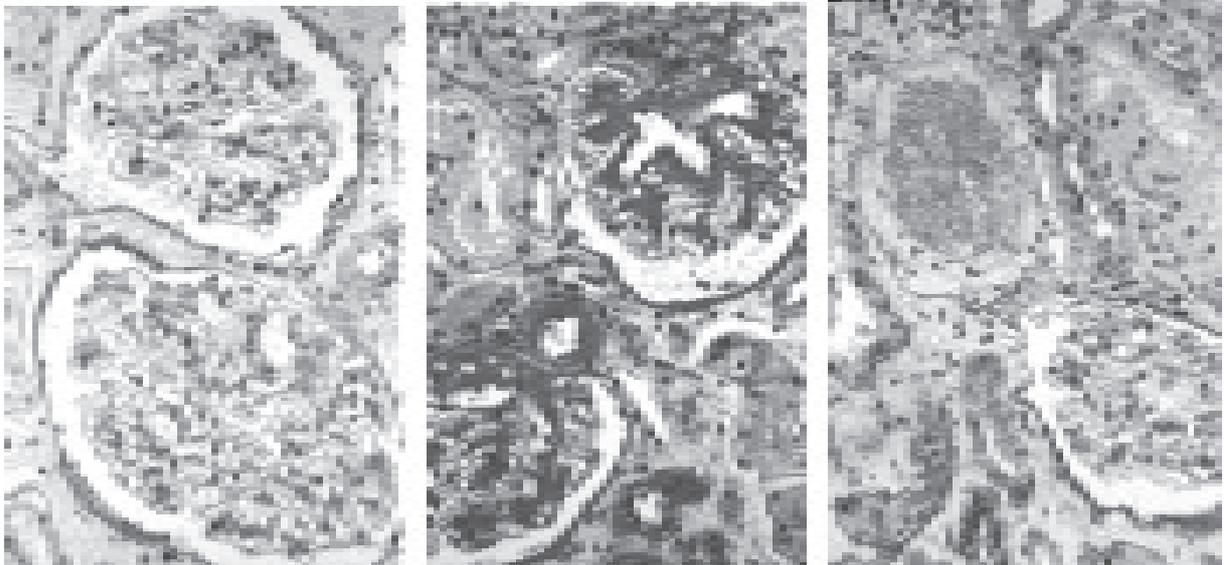


Figura 5. Fotografia de microscopia óptica de um glomérulo de indivíduos microalbuminúricos com diabetes mellitus tipo 2 classificados de acordo com a presença e tipo das lesões estruturais renais. (A) Estrutura glomerular, tubular, intersticial e vascular preservadas. (B) Expansão mesangial difusa acompanhada de atrofia tubular, fibrose intersticial e aterosclerose vascular. (C) Lesões atípicas, com presença de um glomérulo esclerosado ao lado de um glomérulo com estrutura normal. Note também a presença de atrofia tubular difusa e fibrose intersticial. (Ácido Periódico de Schiff 300X).

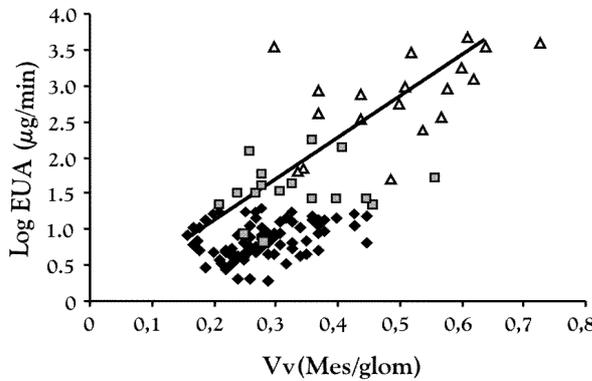


Figura 7. Correlação entre o volume fracional do mesângio por glomérulo [Vv(Mes/glom)] e a excreção urinária de albumina (EUA) em 125 pacientes com diabetes mellitus tipo 1; 88 normoalbuminúricos (\blacklozenge), 17 microalbuminúricos (\square) e 19 proteinúricos (\triangle).

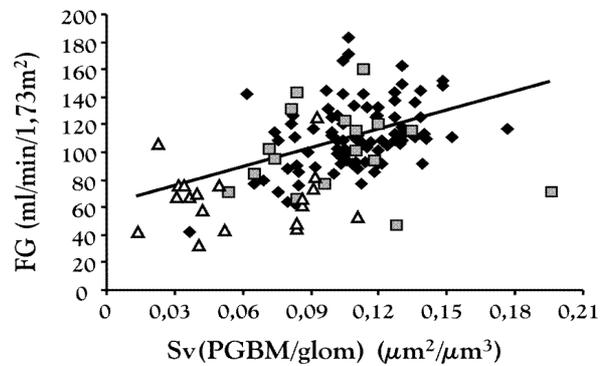


Figura 8. Correlação entre a superfície de filtração glomerular por glomérulo [Vv(Mes/glom)] e a taxa de filtração glomerular (FG) em 125 pacientes com diabetes mellitus tipo 1; 88 normoalbuminúricos (\blacklozenge), 17 microalbuminúricos (\square) e 19 proteinúricos (\triangle).

BIBLIOGRAFIA

1. USRDS 1999 Annual Data Report, 1999. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
2. Rychlik I, Miltenberger-Miltenyi G, Ritz E. The drama of the continuous increase in end-stage renal failure in patients with type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:6-10.
3. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985; 78:785-94.
4. Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 330:15-8.
5. Kofoed-Enevoldsen A, Borch-Johnsen K, Kreiner S, Nerup J, Deckert T. Declining incidence of persistent proteinuria in type I (insulin-dependent) diabetic patients in Denmark. *Diabetes* 1987; 36:205-9.
6. Rossing P, Rossing K, Jacobsen P, Parving HH. Unchanged incidence of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1995; 44:739-43.
7. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002; 25 Suppl 1:S1-147.
8. Østerby R. Glomerular structural changes in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: causes, consequences, and prevention. *Diabetologia* 1992; 35:803-12.
9. Fioretto P, Steffes MW, Mauer M. Glomerular structure in nonproteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. *Diabetes* 1994; 43:1358-64.
10. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, et al. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984; 74:1143-55.
11. Saito Y, Kida H, Takeda S, et al. Mesangiolysis in diabetic glomeruli: its role in the formation of nodular lesions. *Kidney Int* 1988; 34:389-96.
12. Michael AF, Brown DM. Increased concentration of albumin in kidney basement membranes in diabetes mellitus. *Diabetes* 1981; 30:843-6.
13. Falk RJ, Scheinman JI, Mauer SM, Michael AF. Polyantigenic expansion of basement membrane constituents in diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32 Suppl 2:34-9.
14. Moriya T, Gropoli TJ, Kim Y, Mauer M. Quantitative immunoelectron microscopy of type VI collagen in glomeruli in type I diabetic patients. *Kidney Int* 2001; 59:317-23.
15. Zhu D, Kim Y, Steffes MW, et al. Glomerular distribution of type IV collagen in diabetes by high resolution quantitative immunocytochemistry. *Kidney Int* 1994; 45:425-33.
16. Østerby R. Early phases in the development of diabetic glomerulopathy. *Acta Med Scand Suppl* 1974; 574:3-82.
17. Østerby R. Morphometric studies of the peripheral glomerular basement membrane in early juvenile diabetes. I. Development of initial basement membrane thickening. *Diabetologia* 1972; 8:84-92.
18. Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Rich SS, Mauer SM. Studies of kidney and muscle biopsy specimens from identical twins discordant for type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1985; 312:1282-7.
19. Brito PL, Fioretto P, Drummond K, et al. Proximal tubular basement membrane width in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1998; 53:754-61.
20. Walker JD, Close CF, Jones SL, et al. Glomerular structure in type-1 (insulin-dependent) diabetic patients with normo- and microalbuminuria. *Kidney Int* 1992; 41:741-8.
21. Chavers BM, Bilous RW, Ellis EN, Steffes MW, Mauer SM. Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type I diabetes without overt proteinuria. *N Engl J Med* 1989; 320:966-70.
22. Bangstad HJ, Østerby R, Dahl-Jørgensen K, et al. Early glomerulopathy is present in young, type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1993; 36:523-9.
23. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000; 49:1399-408.
24. Caramori ML, Kim Y, Huang C, et al. Cellular Basis of Diabetic Nephropathy: 1. Study Design and Renal Structural-Functional Relationships in Patients With Long-Standing Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2002; 51:506-13.
25. Eddy AA. Molecular insights into renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:2495-508.
26. Steffes MW, Bilous RW, Sutherland DE, Mauer SM. Cell and matrix components of the glomerular mesangium in type I diabetes. *Diabetes* 1992; 41:679-84.
27. Katz A, Caramori ML, Sisson-Ross S, et al. An increase in the cell component of the cortical interstitium antedates interstitial fibrosis in type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2002; 61:2058-66.
28. Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Groop LC. Predictive value of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes of long duration. *Brit Med J* 1992; 305:1051-3.
29. Berg UB, Torbjørnsdotter TB, Jaremko G, Thalme B. Kidney morphological changes in relation to long-term renal function and metabolic control in adolescents with IDDM. *Diabetologia* 1998; 41:1047-56.

30. Fioretto P, Mauer M, Bortoloso E, et al. Glomerular ultrastructure in type 2 diabetes [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:114A.
31. Moriya T, Moriya R, Yajima Y, Steffes MW, Mauer M. Urinary albumin as an indicator of diabetic nephropathy lesions in Japanese type 2 diabetic patients. *Nephron* 2002; 91:292-9.
32. Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest* 1997; 99:342-8.
33. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310:356-60.
34. Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 100:550-5.
35. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1:1430-2.
36. Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK, et al. Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Invest* 1985; 9:85-95.
37. Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study. *Diabetes Care* 2002; 25:859-64.
38. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:2285-93.
39. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 39:1569-76.
40. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983; 1:1175-9.
41. Viberti GC, Bilous RW, Mackintosh D, Keen H. Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy. A prospective study. *Am J Med* 1983; 74:256-64.
42. Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 1976; 36:383-8.
43. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25:496-501.
44. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003; 52:1036-40.
45. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Long-term follow-up of normoalbuminuric longstanding type 1 diabetic patients: Progression is associated with worse baseline glomerular lesions and lower glomerular filtration rate [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:126A.
46. Bangstad HJ, Østerby R, Hartmann A, Berg TJ, Hanssen KF. Severity of glomerulopathy predicts long-term urinary albumin excretion rate in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 1999; 22:314-9.
47. Lane PH, Steffes MW, Fioretto P, Mauer SM. Renal interstitial expansion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1993; 43:661-7.
48. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Mauer M. Sequential renal biopsies in insulin-dependent diabetic patients: structural factors associated with clinical progression. *Kidney Int* 1995; 48:1929-35.
49. Taft JL, Nolan CJ, Yeung SP, Hewitson TD, Martin FI. Clinical and histological correlations of decline in renal function in diabetic patients with proteinuria. *Diabetes* 1994; 43:1046-51.
50. Fioretto P, Mauer M, Carraro A, et al. Renal structural changes in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1997; 10:184S-88S.
51. Hayashi H, Karasawa R, Inn H, et al. An electron microscopic study of glomeruli in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992; 41:749-57.
52. White KE, Bilous RW. Type 2 diabetic patients with nephropathy show structural-functional relationships that are similar to type 1 disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1667-73.
53. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, et al. Course of renal function in type 2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate. *Diabetes* 2000; 49:476-84.
54. Cordonnier DJ, Pinel N, Barro C, et al. Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis. The Diabiopsies Group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1253-63.
55. Ruggenenti P, Gambarà V, Perna A, Bertani T, Remuzzi G. The nephropathy of non-insulin-dependent diabetes: predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2336-43.

NOVOS ASPECTOS DO TRATAMENTO DA DOENÇA DE GRAVES

NOVEL ASPECTS IN GRAVES' DISEASE THERAPY

Vânia Araújo Andrade, Jorge Luiz Gross, Ana Luiza Maia

RESUMO

O hipertireoidismo da doença de Graves é a forma mais comum de hipertireoidismo em pacientes entre 20-50 anos. Três abordagens terapêuticas são atualmente utilizadas, drogas antitireoidiana, cirurgia e iodo radioativo (^{131}I). O iodo radioativo tem sido cada vez mais aceito como primeira escolha terapêutica, porque é um tratamento seguro, definitivo e de fácil administração. O risco de piora do quadro de tireotoxicose após administração do ^{131}I , os fatores prognósticos de falência e o cálculo da dose administrada têm sido alguns dos aspectos discutidos na literatura recentemente, e constituem o foco desta artigo. Em pacientes com bólios pequenos (<30g), crianças e adolescentes, e em situações especiais como na gravidez, as drogas antitireoidianas ainda é a primeira escolha no tratamento para a maioria dos autores. O tratamento cirúrgico é, atualmente, quase um tratamento de exceção, com indicação restrita para os casos em que as terapias anteriores não possam ser utilizadas.

Unitermos: Doença de Graves, hipertireoidismo, drogas antitireoidianas, iodo radioativo.

ABSTRACT

Graves' disease is the most frequent cause of hyperthyroidism and current treatment options are antithyroid drugs, radioiodine (^{131}I) and surgery. Radiactive iodine is increasingly being used as definitive therapy, because it long has proven to be a safe, cheap and effective treatment. The risk of exacerbation of hyperthyroidism after ^{131}I administration, factors that may predict the response to radioiodine and the dose to be administrated have been discussed in the literature and we comment the controversies in this review. In patients with mild disease, small goiters, children, adolescents and in special situations, as pregnancy, antithyroid drugs are still the first choice of treatment for most authors. Surgery is rarely employed, and it is indicated only in cases where antithyroid drugs have not been effective and radioiodine is contraindicated or not acceptable by the patients.

Keywords: Graves' disease, hyperthyroidism, antithyroid drugs, radioactive iodine.

* Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Correspondência: Ana Luiza Maia, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, 90035-003 - Porto Alegre, RS, Brasil - Phone: 55-51-316-8127; Fax: 55-51-332-5188; E-mail: almaia@vortex.ufg.br.

INTRODUÇÃO

O hipertireoidismo da doença de Graves, a causa mais comum de hipertireoidismo entre 20-50 anos, é caracterizado por infiltração linfocitária da glândula tireóide e ativação do sistema imune com elevação dos linfócitos T circulantes, aparecimento de autoanticorpos que se ligam ao receptor do TSH (TRAb) e que estimulam o crescimento e a função glandular (1-3). Do ponto de vista clínico, a doença de Graves caracteriza-se por

aumento difuso e hiperatividade da glândula tireóide, associada ou não a oftalmopatia infiltrativa e, mais raramente, ao mixedema localizado (4).

O excesso de hormônios tireoidianos é responsável por diversos efeitos deletérios em múltiplos órgãos, principalmente no sistema cardiovascular e ósseo. Esses hormônios têm efeitos cardioestimulatórios, causando aumento da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica (1/3 dos casos) e da massa e contração ventricular esquerda (5,6). O quadro de tireotoxicose pode levar ao

desenvolvimento de complicações graves como insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia e arritmias, principalmente fibrilação atrial (10-30%) (7,8). O hipertireoidismo também está associado ao aumento da reabsorção óssea, elevação da excreção de cálcio e fósforo na urina e fezes, com conseqüente diminuição na densidade mineral óssea e risco de fraturas em mulheres idosas (9,10). De acordo, estudos de base populacional demonstram que pacientes com hipertireoidismo apresentaram maior risco de mortalidade devido a doenças cerebrovasculares, cardiovasculares e fraturas do colo do fêmur (11).

As opções terapêuticas utilizadas no tratamento do hipertireoidismo de Graves são as drogas antitireoidianas (DAT), a cirurgia e o iodo radioativo (^{131}I). Nenhuma delas é considerada ideal, visto que não atuam diretamente etiologia/patogênese da disfunção (12). A escolha do tratamento é influenciada por fatores, como idade do paciente, volume da tireóide, gravidade do hipertireoidismo, preferência do paciente e do médico, recursos disponíveis e prática médica local (12). De acordo, o tratamento de primeira escolha difere entre os diferentes países ou regiões. Nos EUA 69% dos membros da American Thyroid Association (ATA), utilizam ^{131}I como primeira escolha (13), enquanto no Japão e na Europa, a primeira opção são as drogas antitireoidianas para os membros da European Thyroid Association (ETA) e da Japan Thyroid Association (JTA) (77% e 88%, respectivamente) (14). Na América do Sul, a utilização das drogas antitireoidianas constitui a primeira escolha para 73% dos membros da Sociedade Latino Americana de Tireóide (SLAT), sendo o ^{131}I a primeira opção para 26% desses profissionais (15).

IODO RADIOATIVO

O iodo radioativo foi empregado pela primeira vez em 1941 no Massachusetts General Hospital, quando Hertz e Roberts trataram pacientes com hipertireoidismo. Esta forma de tratamento já vem sendo utilizada há quase 60 anos. O ^{131}I é um tratamento seguro, de fácil administração, efeito rápido e de baixo custo. A administração do ^{131}I causa uma tireoidite intensa secundária à radiação, seguida de fibrose intersticial progressiva e atrofia glandular, resultando em destruição da capacidade de síntese da glândula tireóide (35). Alguns estudos demonstram também que o tratamento com iodo radioativo pode induzir a alterações de resposta imune aos antígenos tireoidianos (36).

A indução de hipotireoidismo iatrogênico transitório ou permanente, é praticamente o único efeito colateral significativo do tratamento com iodo radioativo (37,38). Ward e cols. (34), em estudo comparativo entre custo de tratamento com drogas antitireoidianas, radioterapia com ^{131}I ou cirurgia, demonstraram que o tratamento com ^{131}I apresenta menor custo, melhores índices custo/eficácia e custo/efetividade, tanto em pacientes privados como no sistema público. No nosso serviço, o número de visitas

médicas dos pacientes tratados com iodo radioativo foi de apenas 3 ± 1 , significativamente menor do que a média dos pacientes que receberam tratamento prévio com drogas antitireoidianas, 12 ± 4 ($p < 0,01$) (53). O uso do isso apresenta ainda como vantagem a redução do volume glandular, dose dependente, observada no primeiro ano de tratamento (39).

Modo de Administração vs Eficácia da Radioiodoterapia

Não existe consenso sobre a melhor forma de administração do ^{131}I (40). Os esquemas terapêuticos são múltiplos, com variação da dose ($50-300 \mu\text{Ci/g}$ de tecido tireoidiano) ou associação com drogas antitireoidianas utilizadas antes, durante ou após o ^{131}I (41-45). Estudos comparando doses variadas de ^{131}I demonstraram que doses reduzidas estão associadas a menor incidência de hipotireoidismo, porém às custas de menor taxa de cura do hipertireoidismo e que doses altas do radioisótopo aumentam a incidência do hipotireoidismo (46).

A associação de drogas antitireoidianas e ^{131}I tem sido utilizada por cerca de 20-40% dos tireoidologistas americanos (13) e por 44.5% dos membros da SLAT (15). A principal razão para o tratamento prévio com drogas antitireoidianas seria a redução da quantidade de hormônios armazenados na tireóide e a liberação dos mesmos na circulação com o uso do ^{131}I , evitando o quadro de exacerbação do hipertireoidismo conseqüente à tireoidite provocada pela radiação, ou mesmo a denominada "tempestade tireoidiana" (47). No entanto, uma criteriosa revisão da literatura nos mostra que os dados disponíveis sobre o tema são discordantes (48), alguns estudos evidenciando elevação (49), outros redução (50,51) ou mesmo não modificação nos níveis séricos dos hormônios tireoidianos após o tratamento (52).

O efeito do pré-tratamento com drogas antitireoidianas nos níveis séricos dos hormônios tireoidianos após administração do ^{131}I foi avaliado recentemente em estudo realizado no nosso Serviço (24) e concluímos que a interrupção do metimazol é responsável por aumento significativo das concentrações plasmáticas dos hormônios tireoidianos e que após administração de ^{131}I ocorre estabilização ou redução dos níveis séricos desses hormônios. De modo interessante, os pacientes tratados apenas com ^{131}I apresentaram melhora clínica significativa já a partir do segundo dia após uso do radioisótopo, avaliada através da aplicação do índice terapêutico de Wayne (53), que pode talvez ser explicada em parte pela diminuição dos níveis de T_3 , fração hormonal que apresentou uma correlação quase perfeita com a sintomatologia clínica (figura 1) (24). Outra observação importante do estudo foi que, apesar da elevação dos níveis hormonais após a suspensão do metimazol nos pacientes que receberam pré-tratamento, houve estabilização ou declínio desses hormônios após a administração do ^{131}I , indicando não haver necessidade da reintrodução do medicamento (24).

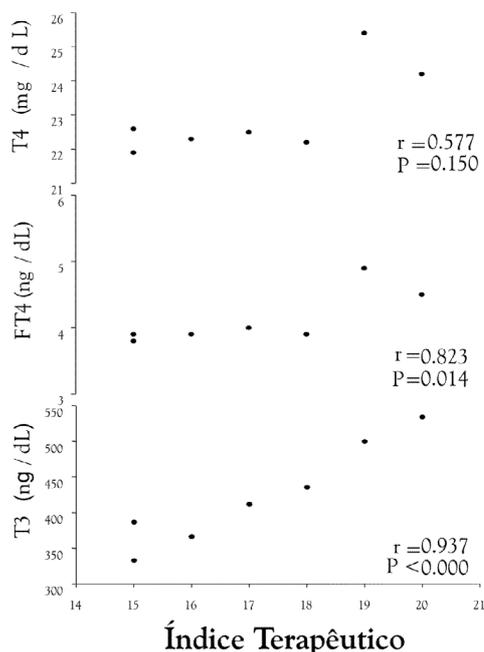


Figura 1. Correlação entre alterações no índice terapêutico de Wayne e níveis séricos dos hormônios tireoideanos em pacientes com hipertireoidismo da Doença de Graves tratados com iodo radioativo. *r* = coeficiente de correlação de Spearman.

Na discussão sobre a necessidade ou não da utilização prévia das drogas antitireoidianas no tratamento com ¹³¹I, um aspecto importante a ser considerado é que, embora os pacientes tratados somente com ¹³¹I tenham apresentado reduções dos níveis séricos dos hormônios tireoideanos, esses valores permaneceram significativamente mais elevados durante todo o período de acompanhamento, quando comparados com o grupo de pacientes previamente tratados com drogas antitireoidianas (24). Essa situação pode significar uma potencial desvantagem do tratamento com ¹³¹I isolado, principalmente para pacientes com maior risco de complicações, como idosos e cardiopatas. Contudo, deve ser também considerado a necessidade de uso prolongado das drogas antitireoidianas para alcançar o eutireoidismo e da elevada taxa de abandono ao tratamento com drogas antitireoidianas. A elevação abrupta dos hormônios tireoideanos livres, que ocorre como consequência da suspensão das DAT também pode exacerbar o hipertireoidismo e aumentar o risco de complicações como tempestade tireoideana (51). De modo geral, o emprego do ¹³¹I em pacientes com hipertireoidismo de Graves sem uso prévio de drogas antitireoidianas pode representar uma alternativa de tratamento eficaz, pois tem desfecho previsível, reduz a frequência das consultas médicas e custo do tratamento, evita a elevada taxa de abandono ao tratamento clínico, além de evitar a exposição dos pacientes ao risco adicional dos efeitos colaterais das drogas antitireoidianas.

Vários fatores prognósticos têm sido associados com falência ao tratamento com ¹³¹I, como bócio volumoso, não redução do bócio após a administração do radioisótopo, níveis basais de anticorpos elevados, associação com DAT (41-45). Recentemente demonstramos que pacientes com bócios volumosos (>50g), captação do ¹³¹I em 24hs. >90% e/ou níveis séricos basais de T₃ >500ng/ml, apresentam taxas de falência ao tratamento com ¹³¹I bem maiores que pacientes sem essas características (54).

A possibilidade do uso prévio das drogas antitireoidianas modificar a eficácia do tratamento com ¹³¹I é um outro ponto controverso na literatura. Esses agentes inibem a organificação do iodo radioativo, reduzem a formação de radicais livres de O₂ pelas células mononucleares ativadas e podem limitar a eficácia do tratamento com ¹³¹I (55). Vários trabalhos referidos na literatura exibem resultados discordantes, alguns concluindo que a eficácia do tratamento não é modificada (41), enquanto outros estudos evidenciam maior falência ao tratamento atribuída à radioresistência ao ¹³¹I induzida pelas drogas antitireoidianas (42,43). Em recente estudo clínico, randomizado, avaliando 2 grupos de pacientes com hipertireoidismo de Graves, tratados apenas com ¹³¹I ou previamente tratados com MMI, verificamos que não houve diferenças entre os grupos com relação às taxas de persistência de hipertireoidismo (15.6% vs. 13.8%), eutireoidismo (28.1% vs. 31.0%) ou hipotireoidismo (56.3% vs. 55.2%) após 1 ano de seguimento, indicando que o uso prévio de MMI não interfere na eficácia do tratamento com ¹³¹I (54) (Figura 2). A taxa de cura 3 meses após ¹³¹I, independente do paciente ter recebido ou não pré-tratamento, foi de aproximadamente 80%, sendo que 90% dos pacientes curados com dose única de ¹³¹I, responderam nesse período. Esses resultados, no entanto, talvez não possam ser aplicados quando o propiltiouracil for a droga escolhida. Imséis e cols. (56) comparando o uso do propiltiouracil e do metimazol na eficácia do tratamento com ¹³¹I demonstraram que a redução da eficácia do radioisótopo ocorre apenas nos pacientes tratados com propiltiouracil, devido, talvez, à permanência mais prolongada dessa droga na tireóide quando comparada com o metimazol.

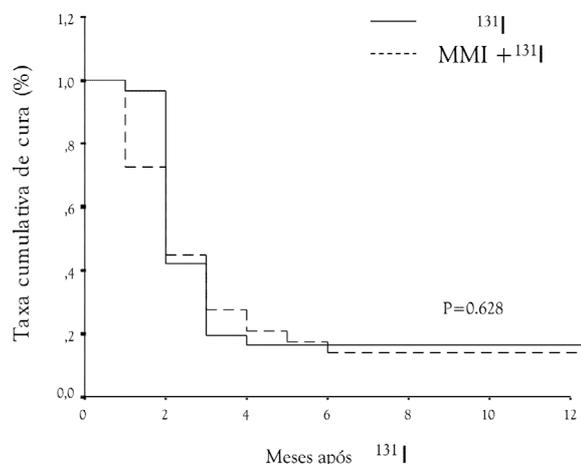


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier ilustra a proporção de pacientes curados após administração de dose única de ¹³¹I. O tempo necessário para a cura foi avaliado através do teste de Breslow (P=0.628). (Adaptado referência 54).

O uso simultâneo de ^{131}I e de DAT parece reduzir de modo significativo a taxa de cura do hipertireoidismo. Sabri e cols. (44) realizaram um estudo envolvendo 207 pacientes tratados apenas com ^{131}I ou simultaneamente tratados com carbimazole e demonstraram que pacientes que utilizaram carbimazole apresentaram maior falência ao radioisótopo. O menor sucesso do tratamento simultâneo foi verificado apesar da utilização de dose mais elevada do radioisótopo, para correção da menor captação e meia vida do ^{131}I relacionados com uso da medicação. Outros estudos têm demonstrado que a utilização de DAT após ^{131}I também pode reduzir a eficácia do tratamento (45).

As contra-indicações ao tratamento com ^{131}I incluem pacientes grávidas ou lactantes, níveis baixos da captação de ^{131}I , presença de nódulo tireoidiano maligno ou suspeito de malignidade.

Efeitos Colaterais

O tratamento com ^{131}I apresenta como principal efeito colateral uma alta incidência de hipertireoidismo permanente, cuja frequência no primeiro ano de tratamento varia de acordo com a dose de ^{131}I administrada (46), enquanto que a incidência posterior (3% ao ano) depende de fatores imunológicos (57), da associação ou não com drogas antitireoidianas (41-45), tamanho do bócio, radiosensibilidade individual, homogeneidade da distribuição de iodo na glândula tireóide e duração do seguimento dos pacientes tratados (58). Hipertireoidismo transitório pode ocorrer no período de 2 a 5 meses após o uso do radioisótopo (9-58% dos casos) (37).

Estima-se que mais de 2 milhões de pacientes com a Doença de Graves já foram tratados com ^{131}I , sem evidências de elevação da frequência de defeitos congênitos em crianças cujos pais realizaram esta forma de tratamento (59). A Comissão Internacional de Proteção Radiológica estima que o risco de dano genético associado com exposição ao tratamento com ^{131}I é de aproximadamente 0,005%, considerado menor que o risco espontâneo de tais anormalidades (59). O tratamento com iodo radioativo parece não afetar a fertilidade e doses de irradiação gonadal relacionadas com o tratamento (máximo de 3 rads) são similares ou menores que as doses utilizadas durante a realização de tomografia computadorizada de abdome, pielografia endovenosa ou enema baritado (60). Quanto à preocupação com a possibilidade do tratamento induzir carcinogênese, não existem evidências de haver aumento de risco de leucemia (61), câncer da tireóide ou outras malignidades (62,63). Os estudos prévios que observaram um possível aumento de risco de câncer de estômago e câncer de mama, após 10 e 30 anos de tratamento, respectivamente, são criticados pela ausência de grupos controles, delineamento retrospectivo e/ou não randomizados (64).

Recentemente Franklyn e cols. (65), em estudo populacional envolvendo 7417 pacientes com hipertireoidismo tratados com ^{131}I , demonstraram uma redução na incidência e mortalidade por câncer em geral, com pequeno aumento de risco de câncer de tireóide e intestino delgado. Entretanto como não houve relação entre essas neoplasias e dose de ^{131}I utilizada, tempo ou idade de tratamento, os autores sugerem que esse achado pode estar associados à tireotoxicose e não com exposição ao ^{131}I .

Um dos aspectos mais controversos do uso do iodo radioativo seria a possibilidade de desencadear ou interferir na evolução da oftalmopatia pré-existente (66,67). Outros autores, no entanto, observaram que o ^{131}I não influencia (68) ou que pode até melhorar a oftalmopatia pré-existente (66). Recentes estudos bem conduzidos, sugerem que a piora da oftalmopatia relacionada ao tratamento é transitória e pode ser prevenida pelo uso concomitante de glicocorticoides (69).

DROGAS ANTITIREOIDIANAS

Propiltiouracil e metimazol são as drogas utilizadas no tratamento da doença de Graves há mais de 60 anos (16). Esses compostos, pertencentes à classe das tionamidas, têm como mecanismo de ação primário a redução da síntese de T3 e T4 nas células foliculares (17). Embora ainda controverso, postula-se que as DAT também apresentem uma ação na autoimunidade (17,18). O propiltiouracil (PTU) apresenta um mecanismo de ação adicional que consiste na redução da conversão de T4 para T3, através da inibição da deiodinase tipo 1, presente nos tecidos periféricos e na tireóide (17).

A escolha das DAT depende da preferência e experiência do médico assistente. O uso do metimazol (MMI) apresenta a grande vantagem da dose única diária (19), os efeitos colaterais são dose dependentes (raros com dose <20mg/dia) (20) e hepatotoxicidade menos grave (20). Alguns autores sugerem que o PTU deve ser a droga de escolha na gravidez e na lactação, porque atravessa menos a barreira placentária e é encontrada em menor quantidade no leite materno que o MMI (21). Outros autores, no entanto, questionam as restrições ao uso do MMI, porque os estudos não demonstram efeitos indesejáveis para o feto, exceto, talvez, pela aplasia cutis (17,22,23). O PTU deve ser a droga de escolha no tratamento do hipertireoidismo grave ou tempestade tireoidiana, visto que em altas doses inibe a conversão de T4 para T3 (17). Pacientes que utilizam doses mais elevadas apresentam resposta mais rápida ao tratamento (16). Na nossa experiência, praticamente todos os pacientes evoluem para eutireoidismo dentro de 6 a 12 semanas após início do tratamento com metimazol (30mg/dia) (24).

A mais importante decisão terapêutica na escolha das DAT como tratamento de primeira escolha, deve ser a probabilidade de remissão da doença. Estudos prévios demonstraram que 40% a 50% dos pacientes tratados com DAT apresentaram remissão da doença (eutireoidismo bioquímico após 1 ano de suspensão da medicação) (16). Dados sobre chance de remissão em pacientes do sexo masculino, jovens, tabagistas ou com bócios volumosos são controversos (25,26), entretanto a maioria dos estudos mostra que níveis muito elevados de T3 se associam com maior chance de recidiva da doença (27). O uso de doses mais elevadas das DAT, embora levem ao controle mais rápido da tireotoxicose, parece não elevar a chance de remissão, aumentando, no entanto, a incidência de efeitos colaterais (28). Outros pontos controversos referem-se à taxa de remissão relacionada aos níveis basais baixos de TRAb ou diminuição desses anticorpos após suspensão das DAT (29). O papel de outros fatores possivelmente relacionados à taxa de cura com DAT, como duração do tratamento (30) e quantidade de iodo ingerido (31) também ainda são questionáveis. A grande desvantagem do uso das DAT são os efeitos colaterais, presentes em até 7% dos pacientes, alguns potencialmente fatais como a hepatite tóxica e agranulocitose (32,33). Além disso, a aderência dos pacientes ao uso das drogas antitireoidianas é baixa e a taxa de abandono (40-68%) reduz a efetividade do tratamento (34).

Apesar das controvérsias na literatura, é razoável supor que pacientes com bócios volumosos, aumento da razão T3/T4 e níveis de T3 acima de 500 ng/dL, apresentem menor chance de remissão da doença após uso de DAT, e, nesses casos, o tratamento definitivo deve ser considerado como primeira escolha. Os candidatos ideais para tratamento com DAT seriam pacientes com doença leve e bócios pequenos, crianças e adolescentes (17).

Tabela 1. Efeitos Colaterais das Drogas Antitireoidianas

Leves	Graves
Comuns (1-5%)	Raros (0.25 -0.5%)
Eritema cutâneo	Agranulocitose
Urticária	Muito Raros
Artralgia	Anemia aplástica
Febre	Hepatite (PTU)
Leucopenia transitória	Hepatite colestática (MMI)
Raros	Hipoglicemia (anticorpos anti-insulina)
Artrite	Trombocitopenia

Adaptado das referências 25, 44,45.

Tratamento Cirúrgico do Hipertireoidismo de Graves

A terapia cirúrgica tem indicações bem limitadas na doença de Graves, sendo considerado quase que um tratamento de exceção atualmente. Embora associado a maior probabilidade de eutireoidismo a longo prazo (70), apresenta como principal desvantagem o risco de complicações cirúrgicas, diretamente relacionadas com a experiência do cirurgião que realiza o procedimento. Essa modalidade de tratamento é preferida por apenas 1,3% dos profissionais membros da SLAT (15).

De acordo com a literatura, essa modalidade de tratamento seria indicada a crianças e gestantes que apresentem efeitos colaterais às medicações antitireoidianas ou que não apresentem aderência ao tratamento, pacientes com bócios volumosos ou que desejam tratamento definitivo e recusam o uso do iodo radioativo (16).

Agradecimentos: Suporte Financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jacobson D.L, Gange S.J, Rose N.R., Graham N.M. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol 1997; 84:223-43.
- Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham Survey. Clin Endocrinol 1977; 7:481-93.
- Paschke R, Ludgate M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. N Engl J Med 1997; 337:1675-81.
- Dabon-Almirante C.L., Surks M.I. Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27:25-35.
- Klein I, Ojama K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 2001; 344:501-09.
- Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. Circulation 1993; 87:1435-41.
- Koshiyama H, Sellitti D. F., Akamizu T, Doi S. Q , Takeuchi Y, Inoue D. et al. Cardiomyopathy associated with Graves' disease. Clin Endocrinol 1996; 45:111-16.
- Gross J.L., Caramori M.L., Ribeiro J.P. Hipertireoidismo com fibrilação atrial: é necessário anticoagular todos os pacientes? Arq Bras Endocrinol Metab 1996; 40: 54-7.

9. Franklin J, Betteridge J, Holder R, Daykin J, Lilley J and Sheppard M. Bone mineral density in thyroxine treated females with or without a previous history of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol* 1994; 41:425-32.
10. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332:767-73.
11. Franklyn J.A, Maisonneuve P, Sheppard M.C., Betteridge J. and Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998; 338:712-8.
12. Singer P.A., Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273:808-12.
13. Solomon B, Glinoe D, Lagasse R, and Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1518-24.
14. Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991; 1:129-35.
15. Romaldini J.H. Case selection and restrictions recommended to patients with hyperthyroidism in South America. *Thyroid* 1997; 7:225-28.
16. Cooper D.S. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:225-47.
17. Weetman A P. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236-48.
18. Volpé R. Evidence that the immunosuppressive effects of antithyroid drugs are mediated through actions on the thyroid cell, modulating thyrocyte-immunocyte signaling: a review. *Thyroid* 1994; 4:217-23.
19. Nicholas W.C., Fischer R.G., Steveson R.A., Bass J. D. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *South Med J* 1995; 88:973-76.
20. Cooper D.S. Which anti-thyroid drug? *Am J Med* 1986; 80:1165-68.
21. Cooper DS. Antithyroid drugs: to breastfeed or not to breastfeed. *AM J Obstet Gynecol* 1987; 157:234-5.
22. Momotani N, Noh Jy, Isikawa N, Ito K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3633-6.
23. Wing DA., Miller LK, Koonings PP, Montoro NM, Mestman JH. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:90-5.
24. Andrade V. A, Gross J. L. and Maia A. L. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4012-16.
25. Vitti P, Rago T, Chiovato L. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997;7:369-75.
26. Benker G., Vitti P, Kahaly G, Raue F, Tegler L, Hirche H et al. Response to methimazole in Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1995; 43:25-63.
27. Young ET, Steel NR, Taylor JJ, Stephenson AM, Stratton A, Holcombe M et al. Prediction of remission after antithyroid drug treatment in Graves' disease. *Q J Med* 1988; 250:175-89.
28. Reinwein D., Benker G., Lazarus J.H., Alexander W.D., and the European Multicenter Study Group on antithyroid drug treatment. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1516-21.
29. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analyses evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:98.
30. Allanic H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorcy Y. et al. Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:675-79.
31. Solomon B.L., Evaul J.E., Burman K. D. and Wartofsky L. Remission rates with antithyroid drug therapy: continuing influence of iodine intake? *Ann Intern Med* 1987; 107:510-12.
32. Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis. The Usefulness of Routine White Blood Cell Count Monitoring. *Arch Inter Med* 1990;150: 621-24.
33. Williams KV, Nayak S, Becker D, Reyes I, Burmeister LA. Fifty years of experience with propylthiouracil associated hepatotoxicity: what have we learned? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1727-33.
34. Ward L.S., Filho AC., Menabó E., Ribeiro SRR., Lima MC., Maciel R.M.B. Estudo da relação custo/efetividade no tratamento da doença de Basedow-Graves. *Rev Ass Med Brasil* 1986; 32:147-54.
35. Dobyns BM, Vickery AL, Maloof F, Chapman EM. Functional and histologic effects of therapeutic doses of radioactive iodine on the thyroid of man. *J Clin Endocrinol Metab* 1953; 13:548.
36. DeGroot L. J. Radioiodine and the immune system. *Thyroid* 1997;7:259-63.
37. Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, Fukazawa H, Kiso Y, Sayama N et al. The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in

- hyperthyroid patients with Graves' disease: prevalence, mechanism and prognosis. *Clin Endocrinol* 1997; 46:1-5
38. Cunnien A.J., Hay I.D., Gorman C.A., Offord K.P. and Scalon P.W. Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves' disease: factors associated with the increasing incidence. *J Nucl Med* 1982; 23:978-83.
 39. Peters H., Fischer C., Bogner U., Reiners C., Schleusener H. Reduction in thyroid volume after radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: results of a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:59-63.
 40. Jarlov AE, Hegedüs L., Kristensen L., Nygaard B. and Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol* 1995; 43:325-29.
 41. Marcocci C., Giancchetti D, Masini I, Golia F, Ceccarelli C, Bracci E et al. A reappraisal of the role of methimazole and other factors on the efficacy and outcome of radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 1990; 13:513-20.
 42. Tuttle RM, Patience T, Budd S. Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in Graves' disease. *Thyroid* 1995; 5:243-47.
 43. Hancock L., Tuttle M., LeMar H., Bauman J., and Patience T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Graves' disease. *Clin Endocrinol* 1997; 47:425-30.
 44. Sabri O., Zimny M, Schulz G, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K et al. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1229-33.
 45. Velkeniers B., Vanhaelst L., Cytryn R., Jonckheer M.H. Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: adjunctive therapy with antithyroid drugs reconsidered. *Lancet* 1988; 1:127-29.
 46. Sridama V, McCormick M, Kaplan E L, Fauchet R, DeGroot L J. Long-term follow-up study of compensated low-dose ¹³¹I therapy for Graves' disease. *N Engl J Med* 1984; 311:426-32.
 47. Perros P. Anti-thyroid drug treatment before radioiodine in patients with Graves' disease: soother or menace? *Clin Endocrinol* 2000; 53:1-2.
 48. McDermott MT, Kidd GS, Dodson LE, Hofeldt FD. Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review. *Am J Med* 1983; 75:353-59.
 49. Shafer RB, Nuttall FQ. Acute changes in thyroid function in patients treated with radioactive iodine. *Lancet* 1975; 2:635-7.
 50. Wise PH, Burnet RB, Ahmad A, Harding PE. Intentional radioiodine ablation in Graves' disease. *Lancet* 1975; 231-33.
 51. Burch H.B., Solomon B.L., Wartofsky L. and Burman K.D. Discontinuing antithyroid drug therapy before ablation with radioiodine in Graves' disease. *Ann Intern Med* 1994; 121: 553-59.
 52. Tamagna E.I., Levine GA and Hershman J.M. Thyroid hormone concentrations after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1979; 20:387-91.
 53. Wayne E.J. Clinical and metabolic studies in thyroid disease. *Br Med J* 1960; 5165-172.
 54. Andrade V.A, Gross J.L. and Maia AL. The Effect of Methimazole Pretreatment on the Efficacy of Radioactive Iodine Therapy in Graves' Hyperthyroidism: One-Year Follow-Up of a Prospective, Randomized Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3488-93.
 55. Weetman A.P., Holt M. E., Campbell A.K., Hall R., McGregor A.M. Methimazole and generation of oxygen radicals by monocytes: potential role in immunosuppression. *Br Med J* 1984; 288:518-20.
 56. Imseis R.E, Vanmiddlesworth L., Massie J.D, Bush AJ and Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:685-87.
 57. Chiovato L., Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D et al. Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:40-46.
 58. Tsuruta M., Nagayama Y., Yokoyama N., Izumi M., and Nagataki S. Long-term follow-up studies on iodine-131 treatment of hyperthyroid Graves' disease based on the measurement of thyroid volume by ultrasonography. *Ann Nucl Med* 1993; 7:193-97.
 59. Graham G.D., Burman K.D. Radioiodine treatment for Graves' disease. An assessment of its potential risks. *Ann Intern Med* 1986; 105:900-05.
 60. Robertson JS and Gorman C.A. Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1976; 17:826-35.
 61. Hall P, Bjelkengren G., Lidberg M, Tennvall J, Boice J.D., Ericsson U-B et al. Leukemia incidence after iodine-131 exposure. *Lancet* 1992; 340:1-4.
 62. Ron E., Doody M.M., Becker D. V., Brill B., Curtis R.E., Goldman M.B. et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. *JAMA* 1998; 280:347-55.

63. Hall P and Holm L-E. Late consequences of radioiodine for diagnosis and therapy in Sweden. *Thyroid* 1997; 7:205-8.
64. Goldman MB., Maloof F, Monson RR, Aschengrau A, Cooper DS, Ridgway EC. Radioactive iodine therapy and breast cancer: a follow-up study of hyperthyroid women. *Am J Epidemiol* 1988;127:969-80
65. Franklin JA, Maisonneuve P, Sheppard M. Betteridge J. and Boyle P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population- based cohort study. *Lancet* 1999; 353:2111-15.
66. DeGroot L.J., Gorman C A, Pinchera A, Bartalena L, Marocci C, Wiersinga WM, et al. Radiation and Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:339-49.
67. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338:73-78.
68. Manso P.G., Furlanetto R.P., Wolosker A M, Paiva E. R, Abreu M.T. and Maciel R.M.B. Prospective and controlled study of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. *Thyroid* 1998; 8:49-52.
69. Bartalena L., Maracocci C., Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A. and Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989; 321:1349-52.
70. Franklin JA, Daykin J, Drolc Z, Farmer M and Sheppard MC. Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. *Clin Endocrinol* 1991; 34:71-6.
71. Weetman A. P. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2000; 343:1236-48.
72. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid* 1994; 4:129-33.
73. Kung AWC, Jones BM. A change from stimulatory to blocking antibody in Graves' disease during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 83:514-18.
74. Stoffer SS., Hamburger JL. Inadvertent ¹³¹I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. *J Nucl Med* 1976; 17:146-49.
75. Gorman CA. Radioiodine and pregnancy. *Thyroid* 1999; 9:721-26.
76. Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:109-26.
77. Rivkees S. A, Sklar C. and Freemark M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3767-76.
78. Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada ASM. Graves' disease: influence of age on clinical finding. *Arch Intern Med* 1988; 148:626-31.
79. Kahaly G J, Nieswandt J, and Mohr-Kahaly S. Cardiac risks of hyperthyroidism in the elderly. *Thyroid* 1998; 8:1165-69.
80. Delit C., Silver S., Yohalem S., Segal R. Thyrocardiac disease and its management with radioactive iodine. *JAMA* 1961; 262-67.
81. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger A J, Baker E, Bacharach P et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331:1249-52.

DIAGNÓSTICO E MANEJO DOS INCIDENTALOMAS ADRENAIS

INVESTIGATION AND TREATMENT OF ADRENAL INCIDENTALOMAS

Eleci Vaz e Mauro Antonio Czepielewski*

RESUMO

Neste artigo são discutidas as principais causas dos incidentalomas adrenais (IA), chamando a atenção para sua prevalência, principais etiologias e características clínicas, radiológicas e hormonais que orientam sua investigação e manejo. São apresentadas também as características das lesões mais prevalentes e as metodologias que permitem melhor acurácia para um diagnóstico preciso. Embasado em ampla revisão e na experiência dos autores, sugere-se um fluxograma de diagnóstico e manejo dos IA, na expectativa de qualificar a abordagem desta alteração em nosso meio, evitando tanto investigações dispendiosas quanto tratamentos cirúrgicos desnecessários ou até mesmo catastróficos.

Unitermos: Incidentalomas adrenais, tumores adrenais, feocromocitoma, hiperaldosteronismo, síndrome de Cushing, metástases adrenais.

ABSTRACT

In this article we discuss the most important causes of the adrenal incidentalomas (IA) emphasizing the prevalence, etiologies and clinical, radiology and hormonal patterns which support the management of these lesions. We present the characteristics of the most common lesions and the diagnostic strategies with better accuracy. Based in the literature and the our experience we propose a standard diagnostic and treatment approach for the IA, avoiding expensive investigations and unnecessary or catastrophic surgical treatment.

Uniterms: Adrenal incidentaloma, adrenal tumors, feocromocitoma, hyperaldosteronism, Cushing's syndrome, adrenal metastasis

* *Serviços de Radiologia e Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Faculdade de Medicina, UFRGS
Endereço para correspondência: Prof. Dr. Mauro Czepielewski, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos
2350 Prédio 14, CEP 90003-035, Porto Alegre, RS, Brasil. e-mail: maurocze@terra.com.br.*

INTRODUÇÃO

Incidentalomas adrenais (IA) são todas as lesões clinicamente silenciosas, descobertas durante a investigação ou tratamento de qualquer condição não relacionada à suspeita de doença adrenal (1; 2). Alguns autores sugerem que o termo deve excluir pacientes submetidos a exame de imagem como parte do estadiamento de neoplasias (3; 4; 5), e outros que o mesmo deve incluir somente lesões maiores de 1,0 cm de diâmetro. (6; 7).

Em decorrência da alta prevalência e potenciais dificuldades no diagnóstico e manejo, representando altos

custos e gerando grande ansiedade nos pacientes e familiares envolvidos, os IA atualmente constituem-se em problema de saúde pública, especialmente nos países desenvolvidos (2; 8; 9; 10; 11; 12). Em nosso meio, ainda são escassas as informações prospectivas relacionadas ao tema, estimando-se prevalência similar ou até superior a de outros países, motivo pelo qual o conhecimento acerca do seu diagnóstico e manejo é fundamental para a prática médica de rotina, evitando tanto investigações desnecessárias quanto procedimentos catastróficos que podem por em risco a vida dos pacientes.

Neste trabalho revisamos os principais aspectos clínicos, epidemiológicos, radiológicos e laboratoriais que

embasam o diagnóstico e o manejo dos IA, sugerindo a melhor rotina de abordagem para estes casos.

Aspectos Clínicos e Epidemiológicos

A prevalência de lesão adrenal incidental ainda não está bem estabelecida, variando de acordo com a origem dos dados (série de necropsia/série clínica), motivos da investigação (estadiamento de neoplasia, ausência de queixas endócrinas, exame geral) e a faixa etária da população em estudo. Além disso, os dados epidemiológicos disponíveis são provenientes, em sua maioria, de séries de casos e estudos retrospectivos. Em necropsias, a prevalência de IA situa-se entre 1% e 9%. Em estudos de ultrassonografia (US) abdominal, a prevalência é de 0,1% na avaliação geral da população, de 0,42% entre pacientes com queixas não endócrinas e de 4,3% entre os com diagnóstico prévio de neoplasia. Já em séries de tomografia computadorizada (TC), a prevalência varia de 1% a 5% (5). Em nosso meio, estudo prospectivo recente, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, revelou uma prevalência de 2,5% em pacientes submetidos a TC de tórax e abdômen (13).

Contrastando com o achado comum de lesões adrenais incidentais, as síndromes clínicas clássicas associadas a hiperfunção adrenal são relativamente raras, situando-se entre 13×10^4 a 12×10^6 habitantes (14). O mesmo ocorre com os quadros de insuficiência adrenal. Além disso, um significativo número de IA corresponde a lesões benignas de pouca ou nenhuma repercussão para os pacientes. Portanto, estabelecer o diagnóstico diferencial do IA, significa em geral, excluir doenças raras em uma situação de ocorrência frequente, o que potencialmente exige métodos diagnósticos com grande acurácia e alto potencial de resultados falsos positivos, que podem conduzir a tratamentos desnecessários.

Os IA representam um desafio na prática médica, uma vez que tanto podem corresponder a neoplasias malignas (carcinoma adrenocortical ou lesões metastáticas) ou a lesões hormonalmente ativas, como a lesões benignas de pouco significado (cistos, adenomas, etc). O carcinoma adrenocortical, apresenta alta taxa de mortalidade, mas baixa prevalência, estimada em 2 casos por 1.000.000 (15). As adrenais são sítios comuns de metástases, o que é importante no estadiamento e tratamento de neoplasias extra-adrenais. Feocromocitomas, aldosteronomas e síndrome de Cushing, estão associados a alta morbidade, em virtude de sua produção hormonal (5). Em nosso meio deve ser ressaltada ainda a possibilidade diagnóstica de lesões inflamatórias infecciosas, também de grande repercussão clínica.

Assim, quando detectados, tumores adrenais incidentais devem ser caracterizados como hormonalmente ativos ou não e deve ser estabelecida sua natureza benigna ou maligna (2; 4; 16; 17).

Ainda que a avaliação do IA seja basicamente hormonal e morfológica, a história clínica e o exame físico são freqüentemente úteis no diagnóstico de várias síndromes hereditárias que podem estar associadas. Feocromocitomas ocorrem na neoplasia endócrina múltipla tipo 2, na doença de von Hippel-Lindau e na neurofibromatose tipo 1 (2; 18; 19; 20; 21) e o carcinoma adreno-cortical pode estar associado com a síndrome de Li-Fraumeni (21).

O diagnóstico de lesão adrenal incidental é incomum abaixo dos trinta anos de idade e aumenta progressivamente em adultos e idosos (12; 22). Quanto ao sexo, não há diferença na prevalência nas séries de necropsia ou nos exames gerais de saúde. Porém, em alguns estudos radiológicos, a maioria dos pacientes pertence ao sexo feminino, o que provavelmente corresponde a um viés de seleção, refletindo o maior número de mulheres que se submetem a exames de imagem (2; 8; 9).

Russi et al. (1945) (23) e Arnaldi et al. (2000) (2) encontraram maior prevalência de IA nos pacientes com hipertensão arterial (HA), diabetes melito (DM) e obesidade. Relatos da literatura têm sugerido que cerca de 20% dos pacientes com IA têm algum tipo de disfunção hormonal e podem representar uma população de maior risco para doenças metabólicas ou cardiovasculares (24). Sendo assim, é importante determinar que grupo de pacientes com doença subclínica se beneficiaria do tratamento (5; 9; 25; 26).

A hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase deve sempre ser afastada nos casos de IA sem outras hiperfunções, a fim de evitar cirurgias desnecessárias, uma vez que o aumento de volume e até mesmo supostos "tumores adrenais" são comuns em pacientes com esta hiperplasia e não há vantagem na sua remoção (56).

Avaliação por Imagem da Adrenais

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) produzem imagens adequadas para a avaliação da anatomia e patologia adrenal, não sendo úteis para a diferenciação de lesões funcionantes ou não funcionantes. Portanto, para o diagnóstico preciso de qualquer lesão adrenal é necessária correlação dos achados anatômicos com os dados laboratoriais e hormonais (27; 28).

A TC é, o principal método de imagem para avaliação das adrenais. O tamanho e a densidade da lesão adrenal à TC parecem ser os critérios mais aplicáveis no diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas (28; 29; 30; 31).

A maioria das lesões com menos de 3,0 cm é benigna, ao passo que as com mais de 5,0 cm são provavelmente malignas. Lesões com diâmetro entre 3,0 e 5,0 cm estão sujeitas a discussão (5). Para alguns autores, há maior probabilidade de doença maligna quando o tamanho ultrapassa 6,0 cm (32; 33). A medida da lesão, além de indicar terapêutica cirúrgica, influencia a escolha do procedimento, laparotomia ou laparoscopia (32; 34).

O córtex adrenal e alguns tumores adrenocorticais benignos contêm gordura intracitoplasmática, o que não ocorre com as lesões malignas. Lesões com densidades baixas, isto é, inferiores a 10 unidades Hounsfield (UH), têm alta especificidade para lesão benigna, porém baixa sensibilidade (5).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Síndrome Clínicas de Excesso Hormonal

Lesões Produtoras de Cortisol

Alta prevalência de intolerância à glicose, resistência à insulina e HAS em portadores de tumores adrenocorticais aparentemente não funcionantes foi registrada por Rossi et al. (2000) (35) e Midorikawa et al. (2001) (36). Estes pacientes podem desenvolver insuficiência adrenal após adrenalectomia, devido ao risco de supressão da glândula normal contralateral. Portanto, todos os casos de IA deveriam ser avaliados laboratorialmente para investigar a presença de hipercortisolismo (37; 38). O teste de supressão com dexametasona é extremamente útil para este fim (9; 39; 40). Há controvérsias quanto à dose de dexametasona a ser empregada, se 1,0 mg ou 3,0 mg, bem como quanto ao ponto de corte a ser adotado na dosagem de cortisol, se 3 ou 5 mg/dl. Pela larga experiência clínica acumulada em nosso meio, recomendamos o teste com administração de 1 mg de dexametasona às 23 horas e coleta do cortisol sérico às 8 horas do dia seguinte (teste do 1 mg "overnight"), considerando como normal a queda do cortisol para valores menores do que 3 mg/dl. Outras dosagens hormonais que podem ser de grande utilidade para o diagnóstico diferencial do hipercortisolismo são o sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) e o ACTH, em condições basais ou após estímulo com análogo de hormônio antidiurético (DDAVP). Caracteristicamente no paciente portador de produção excessiva de cortisol dependente de patologia adrenal, não haverá supressão com dexametasona, os valores de SDHEA estarão reduzidos ou até mesmo indetectáveis e os níveis de ACTH se apresentarão indetectáveis e não responsivos ao estímulo com DDAVP. Além desta abordagem hormonal, diversos autores sugerem outros testes diagnósticos cuja complexidade limita sua aplicação em nosso meio. (8; 17; 26; 41).

Pacientes com IA podem apresentar redução da massa óssea em decorrência do hipercortisolismo subclínico, motivo pelo qual na presença de hipercortisolismo deve ser realizada a densitometria óssea (11).

Quanto ao diagnóstico diferencial dos IA, cabe lembrar que aproximadamente 70% dos pacientes com síndrome de Cushing têm hiperplasia adrenal bilateral, usualmente causada por um adenoma hipofisário (Doença

de Cushing). Segundo Kenney & Lee (1998) (28), cerca de 15% dos casos de síndrome de Cushing são ACTH independentes, usualmente por adenoma ou carcinoma adrenal e raramente por hiperplasia nodular primária. Outros autores julgam que o adenoma cortical unilateral é responsável, isoladamente, por 20% dos casos desta síndrome (42).

A TC das adrenais é realizada para distinguir síndrome de Cushing ACTH dependente (hiperplasia) e independente (lesão focal adrenal), bem como para determinar a localização da lesão nesta última situação. Nos pacientes em que a síndrome é ACTH dependente, as glândulas adrenais sofrem alterações hiperplásicas, de padrão regular ou nodular. Pode haver uma variedade micronodular, com aspecto tomográfico normal, e outra macronodular, com nódulos de diferentes tamanhos, capazes de ser confundidos com adenomas. Na hiperplasia adrenocortical, à semelhança do que ocorre com os adenomas, as lesões são hipodensas, homogêneas e de contornos bem definidos (34). Considerando-se que as manifestações clínicas da síndrome de Cushing são bastante variadas e muitas vezes não associadas diretamente com alterações adrenais, não é desprezível em nosso meio o número de pacientes portadores da síndrome cuja suspeita inicial ocorre, infelizmente, a partir de uma lesão incidental. Nestes casos é particularmente útil o conhecimento detalhado do diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing.

Tabela 1. Diagnóstico Diferencial dos Incidentomas Adrenais

1. Tumores Adrenocorticais
Adenoma
Carcinoma
Hiperplasia Nodular
2. Tumores Medulares
Feocromocitoma
Ganglioneuroma
Neuroblastoma
3. Tumores Metastáticos
4. Outros: Mielolipoma, Hamartoma
5. Lesões Inflamatórias e Infeciosas
Amiloidose
Sarcoidose
Blastomicose
Tuberculose
Histoplasmose
Citomegalovirose
Abscessos
6. Cistos e Pseudo-cistos
Endoteliais
Adenomas degenerados
Parasitários
Retenção
7. Hemorragia
8. Pseudo-massas adrenais: pâncreas, rins, lesões vasculares

Lesões Produtoras de Aldosterona

O excesso de aldosterona está associado com adenoma adrenal em 70% a 80% dos casos, e em 20% a 30% a etiologia é hiperplasia adrenal cortical bilateral (hiperaldosteronismo idiopático). O diagnóstico diferencial entre as duas maiores causas de aldosteronismo é essencial na decisão terapêutica. A TC das adrenais é menos acurada na avaliação de aldosteronismo primário do que na síndrome de Cushing e do feocromocitoma, devido ao menor tamanho dos aldosteronomas. Além disso, o aldosteronoma pode estar associado a nódulos não secretores na glândula contralateral ou ipsilateral, causando um falso diagnóstico de hiperplasia adrenal, e na hiperplasia bilateral pode ocorrer o predomínio de um macronódulo que poderá ser inadvertidamente considerado um aldosteronoma unilateral (42).

Segundo Arnaldi et al. (2000) (2), a prevalência de adenomas produtores de aldosterona em pacientes com IA é provavelmente mais alta do que a derivada de séries clínicas (0% a 7%). Esses autores também salientam que a prevalência de HAS em portadores de incidentaloma é maior do que na população geral. Do ponto de vista diagnóstico, o aldosteronoma deve ser sempre excluído na presença do IA, especialmente nos pacientes hipertensos. Com este objetivo recomenda-se a dosagem plasmática de potássio e, se esta estiver reduzida ou forem observados valores limítrofes, deve ser realizada a dosagem de aldosterona e da atividade de renina plasmática. Na presença de atividade de renina reduzida e níveis normais ou elevados de aldosterona, obtém-se a relação aldosterona/renina cujos valores maiores que 25 a 35 são sugestivos de aldosteronismo (43).

Adenoma adrenocortical produtor de aldosterona é uma lesão de baixa atenuação à TC, com densidade variando entre -10 e +10 UH e de pequeno tamanho, não ultrapassando em geral 1,8 cm. Na hiperplasia adrenocortical com aldosteronismo primário, os nódulos hiperplásicos apresentam proporções muito reduzidas. Quando há múltiplos pequenos nódulos adrenais, o diagnóstico de hiperplasia adrenal é mais provável do que o de aldosteronomas hiperfuncionantes bilaterais (19).

Lesões Produtoras de Catecolaminas e Metanefrinas

Feocromocitomas são encontrados em menos de 1% da população com HAS, em 0,3% das necropsias (19; 44) e em cerca de 1,5% a 13% dos pacientes com IA (9; 45). Considerando-se que sua mortalidade é superior a 80%, a avaliação hormonal é recomendada para excluir a presença desta condição potencialmente letal em todos os pacientes com IA (46). Em nosso meio a avaliação diagnóstica pode ser realizada através da medida de catecolaminas e/ou metanefrinas urinárias (38; 5). Recentemente alguns

investigadores têm demonstrado que a dosagem de metanefrinas séricas apresenta melhor acurácia diagnóstica, entre todos os métodos laboratoriais disponíveis (17; 47; 48; 49). Esta metodologia infelizmente não está ainda disponível no Brasil. Quando se objetiva excluir com segurança a presença de feocromocitoma entre os IA, é importante salientar que a medida do ácido vanil-mandélico (VMA) em urina de 24 horas não é útil, uma vez que seus valores podem ser normais em um número considerável de pacientes com feocromocitoma (até 30%) (5).

Os feocromocitomas geralmente medem cerca de 2 a 5 cm de diâmetro em seu maior eixo no momento do diagnóstico. Em 10% dos casos são bilaterais. Apresentam impregnação significativa e heterogênea após a injeção do meio de contraste na TC e freqüentemente necrose central, que pode ser melhor visualizada na RM (50). Calcificações são incomuns e, quando presentes, podem apresentar-se com padrão em casca de ovo. O meio de contraste iodado deve ser utilizado com cautela, pois está associado a crises hipertensivas em pacientes sem bloqueio α -adrenérgico (22). Na RM, quando pequenos, os feocromocitomas são homogêneos e isointensos ao músculo, hipointensos em relação ao fígado e hiperintensos à gordura em T2. Lesões maiores geralmente exibem necrose central, hiperintensa em T1 e T2 (16).

Lesões Sem Hipersecreção Hormonal Típica

Carcinoma Adreno-Cortical

A prevalência de carcinoma cortical adrenal primário está claramente relacionada ao tamanho da lesão adrenal, correspondendo a cerca de 2% das lesões com diâmetro de até 4,0 cm, a 6% das com diâmetro entre 4,1 e 6,0 cm e a 25% das com diâmetro superior a 6,0 cm (5). Os carcinomas adrenais são lesões de crescimento muito acelerado, geralmente apresentando dimensões superiores a 6,0 cm no momento do diagnóstico. Podem invadir estruturas adjacentes, como as veias renais e veia cava inferior, e metastatizar para linfonodos, pulmões, ossos, fígado, rins, (38). São bilaterais em 10% dos casos e hiperfuncionantes em 50%. Entre os tumores funcionantes, é comum uma síndrome clínica caracterizada por produção hormonal excessiva de cortisol, andrógenos e mineralocórticoides provocando síndrome de Cushing, virilização, hipertensão e hipocalemia. Na TC e na RM os contornos da lesão são irregulares e a impregnação ao meio de contraste é heterogênea, observando-se áreas centrais de baixa atenuação (necrose) e calcificações em 30% dos casos (26). O diagnóstico destes casos em geral não traz qualquer dificuldade pela exuberância do quadro clínico e laboratorial, sendo úteis para este objetivo as dosagens de cortisol pós 1 mg de dexametasona, cortisolúria de 24 horas, andrógenos, aldosterona e atividade de renina plasmática. Por outro lado, as lesões não funcionantes somente são

diagnosticadas quando provocam sintomas associados à invasão de estruturas adjacentes ou são descobertas incidentalmente. Assim sendo, devemos estar atentos a este diagnóstico em todos os pacientes com IA, especialmente naqueles com grandes dimensões (maiores que 6 cm).

Adenoma

Na maioria dos casos, as lesões adrenais silenciosas unilaterais são benignas, sendo o adenoma não funcionante o tumor mais comum (9; 51). Segundo Kawashima et al. (1998) (52) e Rossi et al. (2000) (35), o adenoma adrenal, à TC, é um tumor pequeno, com diâmetro inferior a 3,5 cm, de contornos bem definidos, homogêneo, de forma redonda ou oval, hipodenso, com pequena impregnação ao meio de contraste endovenoso; calcificação, hemorragia e necrose são achados tomográficos incomuns. A densidade é baixa, variando entre 0 e 20 UH. À TC, adenomas não funcionantes são indistinguíveis dos adenomas funcionantes, exceto por não estar a glândula contralateral reduzida de tamanho (19). Os adenomas podem ser múltiplos, uni ou bilaterais e geralmente não aumentam de tamanho após um ano do diagnóstico (50; 53). À RM, possuem intensidade de sinal semelhante à das glândulas adrenais normais.

Metástase

Por serem grandemente vascularizadas, as glândulas adrenais são sítios comuns de metástases, especialmente de neoplasia de pulmão, mama, cólon, rim, melanoma e linfoma. Segundo Cook & Loriaux (1996) (45), a segunda causa mais comum de IA são as metástases adrenais, mesmo nos casos sem história de neoplasia conhecida. Nos pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna, uma lesão adrenal incidental corresponde a metástase em cerca de 27% a 36% dos casos (22; 33). O tamanho das metástases adrenais é variado, os contornos são irregulares, podendo haver necrose central e áreas de hemorragia. Calcificações são raras. Podem ser uni ou bilaterais, heterogêneas e com importante impregnação ao meio de contraste intravenoso na TC e RM. À RM, apresentam-se com intensidade de sinal similar ou inferior ao do fígado em T1 e são usualmente hiperintensas ao mesmo, em T2 (28). Para o diagnóstico definitivo de lesão suspeita, na qual foi excluída a presença de excesso hormonal, especialmente o feocromocitoma, pode estar indicada a punção aspirativa por agulha fina guiada por TC. Este método apresenta morbimortalidade não desprezível e resultados citológicos muitas vezes escassos, motivo pelo qual sua indicação deve ser analisada com cuidado em cada caso.

Doenças Granulomatosas

Nos estágios iniciais, a tuberculose e a histoplasmose, apresentam-se com aumento bilateral assimétrico das adrenais, mantendo-se a forma das mesmas (52).

Na tuberculose, há uma área necrótica central, com hipodensidade à TC e hipotenuação à RM e uma impregnação periférica ao meio de contraste intravenoso. Após alguns anos, a glândula torna-se calcificada e atrófica. Quando a insuficiência adrenal se instala, não mais se observa tecido glandular normal à TC (28).

Abscesso

Abscesso adrenal é raro, ocorrendo geralmente em neonatos com hemorragia adrenal preexistente. Nos pacientes sintomáticos, a ausência de redução no tamanho do hematoma em exames ultra-sonográficos seriados pode sugerir o diagnóstico. À TC, identifica-se uma lesão adrenal cística, com paredes espessadas (52).

Linfoma

O envolvimento secundário das adrenais por linfoma maligno ocorre em 25% dos pacientes, porém, quando primário, é incomum (54). O tipo mais comum de linfoma comprometendo as adrenais é o linfoma não-Hodgkin. Geralmente há doença extra-adrenal associada. À TC, as lesões são homogêneas ou heterogêneas, com densidade de partes moles, variando entre 40 e 60 UH, de grandes proporções, com leve a moderada impregnação ao meio de contraste intravenoso. Calcificações e áreas de hemorragia podem ser encontradas (28).

Cisto

Os cistos adrenais são raros, geralmente unilaterais e mais freqüentes em mulheres (22). Cistos endoteliais, de origem linfática ou angiomatosa, são os mais comuns (cerca de 45%), os epiteliais e parasitários são pouco comuns (26). Freqüentemente apresentam paredes espessas, não podendo ser afastada a possibilidade de neoplasia maligna. A parede do cisto pode conter calcificação (33). À TC, apresentam-se como lesões de baixa densidade. À RM, o aspecto pode variar de um cisto simples, com sinal homogêneo, hipointenso em T1 e hiperintenso em T2, a cistos de aspecto mais complexo, com componente de tecidos moles, nodularidade, septação e hemorragia.

Ganglioneuroma

Ganglioneuromas são tumores medulares sem hipersecreção hormonal. Quando localizados no abdômen ocorrem nas glândulas adrenais em 41% dos casos. A TC mostra lesões bem definidas, homogêneas e hipodensas em relação ao músculo nas fases sem e com contraste. Após injeção intravenosa do meio de contraste, um certo grau de heterogeneidade pode surgir (52). Alcançam em geral grandes volumes sem sintomatologia associada.

Mielolipoma

Mielolipoma é uma neoplasia benigna rara do córtex adrenal, composta de células adiposas maduras e tecido hematopoiético em proporções variadas, à semelhança da

medula óssea normal (55). Ainda que a maioria seja hormonalmente inativa, casos isolados de hipersecreção têm sido descritos (26). Geralmente são assintomáticos; a demonstração de gordura em uma lesão adrenal à TC é praticamente diagnóstica e os valores de atenuação variam entre -30 e -100 UH (19).

Hemorragia

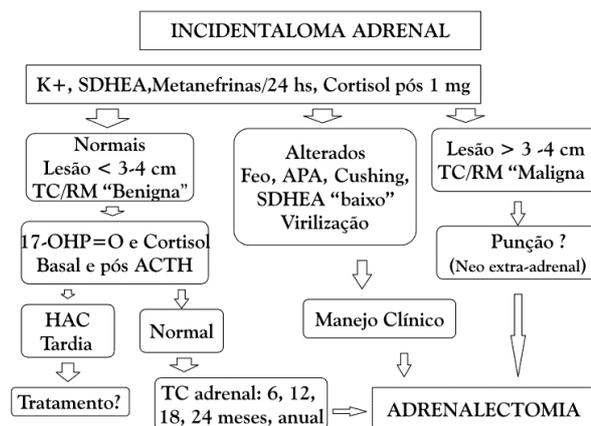
Hemorragia adrenal pode ser espontânea, traumática, por estresse (cirurgia, hipotensão severa, sepse) ou relacionada à anticoagulação. No neonato, usualmente ocorre devido a asfixia, trauma de parto, septicemia ou coagulopatia (52; 33). Em virtude da regressão do tamanho da adrenal após o período neonatal, é incomum o surgimento de insuficiência, porém calcificações são observadas como seqüela no adulto. A TC demonstra lesão bilateral em cerca de 10% dos casos, inicialmente hiperdensa, mas que progressivamente torna-se hipodensa. À RM, podem ser identificadas as diferentes fases de degradação da hemoglobina (33).

Lesões Associadas a Insuficiência Adrenal

A insuficiência adrenal pode ter várias etiologias, incluindo-se hemorragia, doença inflamatória ou infecciosa e doença de Addison primária auto-imune. Ainda que metástases adrenais sejam comuns, raramente causam insuficiência adrenal. Outra causa rara é hemocromatose. A forma aguda da doença de Addison é pouco comum. A TC é importante na forma subaguda, demonstrando glândulas aumentadas, com hipodensidade central e halo de impregnação (52).

Hiperplasia Adrenal Congênita

A ocorrência do defeito da 21 hidroxilase está associado a sérias alterações na secreção do cortisol e aldosterona, provocando classicamente insuficiência adrenal e, no sexo feminino, genitália ambígua em recém-nascidos. Formas leves da doença, associadas a defeitos parciais podem provocar sintomas frustrados ou serem assintomáticos, especialmente em adultos do sexo masculino. Em decorrência do constante estímulo do ACTH, este distúrbio se associa, em praticamente 100 % dos pacientes não tratados, a hiperplasia adrenal bilateral. Estes casos podem ser descobertos a partir da realização de exame de imagem abdominais, constituindo-se em importante causa de IA bilateral ou até mesmo unilateral. Seu diagnóstico preciso pode ser estabelecido através da dosagem de 17-hidroxiprogesterona basal e após estímulo com ACTH, que devem fazer parte da avaliação rotineira dos IA, conforme apresentado na Figura 1 (56).



Abreviaturas:
 K+ = medida do potássio sérico
 SDHEA = sulfato de dehidroepiandrosterona
 Cortisol pós 1 mg = dosagem de cortisol após a administração de 1 mg dexametasona
 17-OHP=O = 17-hidroxiprogesterona
 TC= tomografia computadorizada
 RM = ressonância magnética
 Feo = feocromocitoma
 APA = adenoma produtor de aldosterona
 Cushing = síndrome de Cushing (hipercortisolismo endógeno)
 HAC = hiperplasia adrenal congênita
 Neo = neoplasia maligna

Figura 1: Fluxograma Diagnóstico dos Incidentalomas Adrenais

AValiação LABORATORIAL

Até 1990, havia poucos estudos enfatizando a necessidade de avaliação hormonal em pacientes com IA, mas, atualmente, sabe-se que pelo menos a avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é imprescindível.

A determinação plasmática de eletrólitos, lipídios, glicose, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) basal, cortisol, andrógenos, estrógenos, 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) basal e após ACTH, sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA), o teste de supressão com dexametasona (1 ou 2 mg) e a dosagem de metanefrinas ou catecolaminas urinárias poderiam ser realizados em todos os pacientes com IA, a fim de determinar a autonomia funcional e o comportamento biológico da lesão (57; 58; 35). 2 sugerem que, em hipertensos, a razão aldosterona/atividade da renina plasmática em ortostatismo deve ser avaliada. Tumores adrenais feminilizantes ou virilizantes são incomuns, porém frequentemente malignos. Segundo Brunt & Moley (2001) (38), SDHEA deveria ser dosado em todos os pacientes com incidentaloma, como um marcador de excesso de andrógenos, ao invés da medida de testosterona e estradiol. Para Cook & Loriaux (1996) (45), no entanto, virilização em mulheres e crianças deveria incluir a dosagem de testosterona sérica.

Considerando a expectativa de prevalência das lesões funcionantes e as diversas metodologias laboratoriais disponíveis, a investigação do IA deve incluir, pelo menos, a medida do potássio sérico, do SDHEA, do cortisol pós 1 mg de dexametasona e das metanefrinas ou catecolaminas

urinárias de 24 horas. Se disponível, a medida das metanefrinas séricas, substitui com vantagem as dosagens urinárias. Em pacientes hipertensos e com níveis de potássio limítrofes, é útil a relação aldosterona/renina, que identifica simplificada os estados de hiperaldosteronismo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os procedimentos diagnósticos disponíveis, mesmo quando combinados, muitas vezes não são capazes de definir se uma lesão adrenal é maligna ou benigna. Dados morfológicos e laboratoriais têm sido propostos como possíveis marcadores de malignidade, mas o diagnóstico permanece incerto até a realização do exame histológico (59). A aspiração por agulha fina de um incidentaloma adrenal pode ser guiada por US ou TC, devendo sempre ser afastado o diagnóstico de feocromocitoma antes de sua realização (28). Alguns autores reservam a aspiração por agulha fina para pacientes com história de neoplasia, onde o diagnóstico diferencial entre adenoma e metástase precisa ser estabelecido. (20;60).

É importante enfatizar que um diagnóstico citológico benigno por agulha fina não exclui totalmente neoplasia maligna, uma vez que a taxa de resultados falso-negativos é alta. Através da citologia, não se pode distinguir uma alteração adrenal benigna de um carcinoma adrenal, mas é possível diferenciar tumor primário de tumor metastático (58).

Pseudomassas adrenais (lesões no estômago, pâncreas, rim, fígado, linfonodos e vasos sangüíneos) e artefatos técnicos devem também ser considerados no diagnóstico diferencial de lesões adrenais incidentais (59).

TRATAMENTO E SEGUIMENTO

Ao se demonstrar a presença de IA devemos inicialmente verificar se o mesmo está associado ou não a sintomatologia decorrente de alterações funcionais adrenais. Na presença destes sinais e sintomas, a investigação deverá ser dirigida para a síndrome clínica suspeita, especialmente feocromocitoma, aldosteronismo, Cushing e insuficiência adrenal. Na ausência de sinais e sintomas suspeitos, recomenda-se que todos os pacientes realizem as seguintes dosagens laboratoriais: potássio, cortisol pós 1 mg de dexametasona, SDHEA e metanefrinas ou catecolaminas urinárias. Conforme os resultados observados sugerimos a abordagem que está apresentada na Figura 1.

Em pacientes com IA não funcionante, o tratamento está baseado na investigação do tumor adrenal primário, se benigno ou maligno. Variáveis a serem consideradas são o tamanho, as características de imagem e a taxa de crescimento do tumor.

Tradicionalmente, o tamanho da lesão tem sido considerado o fator decisivo na determinação do potencial maligno do tumor. A recomendação geral é o tratamento cirúrgico para as lesões com mais de 6,0 cm (5;17). Lesões com menos de 4,0 cm no maior diâmetro geralmente não são ressecadas (5). Nas lesões com diâmetro entre 4,0 e 6,0 cm, o aspecto radiológico é fundamental, persistindo controvérsias na literatura quanto à melhor terapêutica (5). O critério para tratamento cirúrgico varia de 3,0 a 5,0 cm em outras séries (38;61; 62; 63; 64).

Nos pacientes em que se descobre uma neoplasia durante a investigação de lesão adrenal incidental, o tratamento dependerá do estadiamento da neoplasia primária. (5).

Nos casos de lesão adrenal unilateral, com sinais ou sintomas sugestivos de produção hormonal excessiva, deve ser considerada a adrenalectomia, exceto nos casos de tratamento clínico com resultado satisfatório ou na presença de contra-indicações à cirurgia (5; 27; 45). Diante da suspeita de carcinoma adreno-cortical, a cirurgia a ser realizada deve ser a laparotomia, que permite uma abordagem ampla, com ressecção eventual de estruturas adjacentes invadidas e sem ruptura da lesão que pode disseminar o tumor. A cirurgia videolaparoscópica deve ser indicada para os pacientes com lesões pequenas com características radiológicas e hormonais sugestivas de adenoma.

A grande maioria dos IA permanece estável durante acompanhamento, porém somente seu seguimento poderá estabelecer se ocorrerá aumento de tamanho da lesão ou produção hormonal excessiva (5). A maioria dos estudos indica que a taxa de transformação de tumores não funcionantes com tamanho inferior a 3,0 cm em funcionantes é pequena. Segundo Ferreira et al. (1997) (3), Pender et al. (1998) (33), Mantero & Arnaldi (1999) (65) e Higgins & Fitzgerald (2001) (17), as lesões devem ser seguidas com TC ou RM em três, seis e doze meses, por dois anos consecutivos após o diagnóstico. Uma avaliação hormonal deveria ser repetida em um ano após o diagnóstico. Quando as lesões não aumentam de tamanho, não há dados que suportem a repetição da investigação a partir deste período. (5;66).

A produção excessiva de cortisol é o distúrbio hormonal mais provável de ser observado no seguimento do IA sendo o aumento de catecolaminas ou aldosterona pouco provável (5)

CONCLUSÕES

Conforme pode ser observado, o número de publicações referentes a lesões adrenais incidentais aumentou nas últimas décadas. Porém ainda não se dispõe de estudos que definam padrões adequados de seguimento

e tratamento dessas lesões, constituindo-se tal ausência em um problema de saúde pública (67).

O manejo das lesões adrenais incidentais deve considerar a morbidade e a mortalidade decorrentes de doença maligna ou de hipersecreção hormonal, a relação custo-benefício de diagnóstico e tratamento precoces e o risco de investigar e tratar demasiadamente esta chamada “doença da moderna tecnologia”, em virtude da ansiedade do médico e do paciente (38).

A recomendação para o seguimento de incidentaloma adrenal baseia-se na necessidade de diagnosticar alterações no tamanho da lesão e desenvolvimento de produção hormonal. Até o momento, não há uma única rotina de acompanhamento dos pacientes com incidentaloma a longo prazo, sugerindo-se a realização periódica de TC. Em casos especiais nos quais se associam novos sinais e sintomas podem ser repetidos exames laboratoriais como potássio, SDHEA e cortisol pós 1 mg de dexametasona, na expectativa de diagnosticarmos um adenoma com hipersecreção hormonal que não estava evidente na apresentação inicial.

Considerando as diversas informações apresentadas nesta revisão e, principalmente, a relação custo-benefício na abordagem dos IA, sugerimos o fluxograma que está apresentado na Figura 1. A sua implementação na prática clínica em muito contribuirá para um diagnóstico seguro dos IA, permitindo que se institua o tratamento mais adequado para cada caso, evitando assim tanto dispendiosas investigações quanto abordagens cirúrgicas desnecessárias e/ou catastróficas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Goncalvesová E, Hnilica P, Motovska Z, Goncalves F, Kovac A. Adrenal incidentalomas - analysis of 23 cases discovered by ultrasound. *Neoplasma* 1997;44:137-41.
- Arnaldi G, Masini AM, Giacchetti G, Taccaliti A, Faloia E, Mantero F. Adrenal incidentaloma. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:1177-89.
- Ferreira JG, Kater CE, Faical S, Silva RC, Ajzen S, Borri ML, et al. Clinical, biochemical and pathological findings in a series of adrenal incidentalomas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1997;41:125-30.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses : prevalence, significance, and management. *Am J Surg* 1985;149:783-8.
- NIH. National Institutes of Health Consensus Development Program. Management of Clinically Inapparent Adrenal Mass. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 56. Agency for Healthcare Research and Quality Publication No. 02-E013. 2002. Available from: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/adrensum.htm> Access in: 2002 Feb 13.
- Kudva YC, Young WF, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Adrenal incidentaloma: an important component of the clinical presentation spectrum of benign sporadic adrenal pheochromocytoma. *Endocrinologist* 1999;9:77-80.
- Young WF. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:159-85.
- Kasperlik-Zeluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Szrednicka J, Migdalska B, Jeske W, Akowska A, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol* 1997;46:29-37.
- Mantero F, Arnaldi G. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Ancona, Italy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:107-25.
- Kouriefs C, Mokbel K, Choy C. Is MRI more accurate than CT in estimating the real size of adrenal tumours? *Eur J Surg Oncol* 2001;27:487-90.
- Osella G, Reimondo G, Peretti P, Ali A, Paccotti P, Angeli A, et al. The patients with incidentally discovered adrenal adenoma (incidentaloma) are not at increased risk of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:604-7.
- Sworzczak K, Babniska A, Stanek A, Lewczuk A, Siekierska-Hellmann M, Blaut K, et al. Clinical and histopathological evaluation of the adrenal incidentaloma. *Neoplasma* 2001;48:221-6.
- Vaz E, Estudo da Prevalência de Lesões Adrenais Incidentais em Pacientes Submetidos a Tomografia Computadorizada de Tórax e Abdômen no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, 2002. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Faculdade de Medicina, UFRGS, 2002.
- Chidiac RM, Aron DC. Incidentalomas. A disease of modern technology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:233-53.
- Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenal cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:15-25.
- Moley JF. Adrenal incidentalomas: invited commentary. *World J Surg* 2000;24:582.
- Higgins JC, Fitzgerald JM. Evaluation of incidental renal and adrenal masses. *Am Fam Physician* 2001;63:288-94.
- Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc* 1981;56:354-60.
- Francis IR, Gross MD, Shapiro B, Korobkin M, Quint LE. Integrated imaging of adrenal disease. *Radiology* 1992;184:1-13.

20. Lee JE, Evans DB, Hickey RC, Sherman SI, Gagel RF, Abbruzzese MC, et al. Unknown primary cancer presenting as an adrenal mass: frequency and implications for diagnostic evaluation of adrenal incidentalomas. *Surgery* 1998;124:1115-22.
21. Gicquel C, Bertherat J, Le Bouc Y, Bertagna X. Pathogenesis of adrenocortical incidentalomas and genetic syndromes associated with adrenocortical neoplasms. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:1-13.
22. Peppercorn PD, Grossman AB, Reznick RH. Imaging of incidentally discovered adrenal masses. *Clin Endocrinol* 1998;48:379-88.
23. Russi S, Blumenthal HT, Gray SH. Small adenomas of the adrenal cortex in hypertension and diabetes. *Arch Intern Med* 1945;76:284-91.
24. Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzo V, Palmieri EA, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4872-8.
25. Wegener OH. The adrenal glands. In: Wegener OH, Fassel R, Welger D, editors. *Whole body computed tomography*. 2nd ed. Boston: Blackwell; 1993. p.402-12.
26. Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. *J Urol* 2000;163:398-407.
27. Bitter DA, Ross DS. Incidentally discovered adrenal masses. *Am J Surg* 1989;158:159-61.
28. Kenney PJ, Lee JK. The adrenals. In: Lee JK, Sagel SS, Stanley RJ, Heiken JP, editors. *Computed body tomography with MRI correlation*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. v.2, p. 1171-1208.
29. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, Egglin TK, Saini S, Mueller PR, et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology* 1991;179:415-8.
30. Gillams A, Roberts CM, Shaw P, Spiro SG, Goldstraw P. The value of CT scanning and percutaneous fine needle aspiration of adrenal masses in biopsy-proven lung cancer. *Clin Radiol* 1992;46:18-22.
31. Peña CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology* 2000;217:798-802.
32. Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Anapliotou ML, Nakopoulou L, Makri GG, Papalambros EL. Incidentalomas of the adrenal gland: diagnostic and therapeutic implications. *Am Surg* 1997;63:356-60.
33. Pender SM, Boland GW, Lee MJ. The incidental nonhyperfunctioning adrenal mass: an imaging algorithm for characterization. *Clin Radiol* 1998;53:796-804.
34. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregianin M, Macri C, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:55-62.
35. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1440-8.
36. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clin Endocrinol* 2001;54:797-804.
37. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:43-56.
38. Brunt LM, Moley JF. Adrenal incidentaloma. *World J Surg* 2001;25:905-13.
39. Tjan-Heijnen VC, Hermus AR, Kemink SA, Mudde AH, Pieters GF, Smals AG, et al. Preclinical Cushing's syndrome in patients with an adrenal incidentaloma. *Neth J Med* 1998;52:111-5.
40. Valli N, Catargi B, Ronci N, Vergnot V, Leccia F, Ferriere JM, et al. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2001;144:401-8.
41. Mantero F, Masini AM, Opocher G, Giovanetti M, Arnaldi G. Adrenal Incidentaloma: an overview of hormonal data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 1997;47:284-9.
42. Korobkin M, Francis IR. Adrenal Imaging. *Semin Ultrasound CT MR* 1995; 16:317-30.
43. Montori VM, Young Jr WF. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma rennin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002; 31:619-32.
44. Kim NJT, Rodrigues MB, Romualdo AP, Rodrigues JC, Pimentel FFO, Galves RR et al. Imagenologia das adrenais. *Acta Radiol Paulista* 1998;3:1-11.
45. Cook DM, Loriaux DL. The incidental adrenal mass. *Am J Med* 1996;101:88-94.
46. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16:460-84.
47. Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willemsen JJ, Friberg P, Jacobs MC, et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma [abstract]. *Ann Intern Med* 1995;123:150-1.
48. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427-34.

49. Eisenhofer G, Walter M, Keiser HR, Lenders JW, Friberg P, Pacak K. Plasma metanephrines: a novel cost-effective test for pheochromocytoma. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33:1157-69.
50. Gross MD, Shapiro B. Clinical review 50: Clinically silent adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:885-8.
51. Masumori N, Adachi H, Noda Y, Tsukamoto T. Detection of adrenal and retroperitoneal masses in a general health examination system. *Urology* 1998;52:572-6.
52. Kawashima A, Sandler CM, Fishman EK, Charnsangavej C, Yasumori K, Honda H, et al. Spectrum of CT findings in nonmalignant disease of the adrenal gland. *Radiographics* 1998;18:393-412.
53. Linos DA. Management approaches to adrenal incidentalomas (adrenalomas). A view from Athens, Greece. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:141-57.
54. Kato H, Itami J, Shiina T, Uno T, Arimizu N, Fujimoto H, et al. MR imaging of primary adrenal lymphoma. *Clin Imaging* 1996;20:126-8.
55. Bordallo Cortina A, Romero Perez P, Andrada BE, Amat CM, Arino Maties J, Armananzas Villena E, et al. Adrenal myelolipoma. Report of a case and review of the literature. *Arch Esp Urol* 1996;49:184-7.
56. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:685-9.
57. Kobayashi S, Seki T, Nonomura K, Gotoh T, Togashi M, Koyanagi T. Clinical experience of incidentally discovered adrenal tumor with particular reference to cortical function. *J Urol* 1993;150:8-12.
58. Kaplan NM. The adrenal incidentaloma. Available from: <http://www.uptodate.com> Access in: 2003 May 10.
59. Welch TJ, Sheedy II PF, Hattery RR. As glândulas adrenais. In: Haaga JR, Lanzieri CE, Sartoris DJ, Zerhouni EA, editores. *Tomografia computadorizada do corpo humano*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. v. 2, p. 1026-47.
60. Lee JE, Evans DB, Sherman SI, Gagel RF. Evaluation of the incidental adrenal mass [letter]. *Am J Med* 1997;103:249-50.
61. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery* 1991;110:1014-21.
62. Linos DA, Stylopoulos N, Raptis SA. Adrenaloma: a call for more aggressive management. *World J Surg* 1996; 20:788-93.
63. Lau H, Lo CY, Lam KY. Surgical implications of underestimation of adrenal tumour size by computed tomography. *Br J Surg* 1999;86:385-7.
64. Schteingart DE. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Ann Arbor, Michigan. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:127-39.
65. Mantero F, Arnaldi G. Investigation protocol: adrenal enlargement. *Clin Endocrinol* 1999;50:141-6.
66. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregianin M, Macri C, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:55-62.
67. Bailey RH, Aron DC. The diagnostic dilemma of incidentalomas. Working through uncertainty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:91-105.

BAIXA ESTATURA: INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA E DETECÇÃO DA DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

SHORT STATURE: INVESTIGATION AND DETECTION OF GROWTH-HORMONE-DEFICIENCY

Leila Pedroso de Paula*, Vanessa Zen*, Rafael B. Moraes*, Carolina Moser*, Catherine Z. Fernandes*, Neusa Riera*, Artur Boschi* e Mauro Antonio Czepielewski*

RESUMO

Este artigo discute as definições de baixa estatura e descreve características clínicas e laboratoriais de suas principais causas, enfatizando principalmente o diagnóstico da deficiência de hormônio de crescimento através da medida de IGF-1 e da interpretação de testes de estímulo do GH. Sugere um fluxograma diagnóstico a ser utilizado na avaliação de crianças com baixa estatura.

Unitermos: Baixa estatura, Deficiência de GH, IGF-1, Estímulo do GH com Clonidina, Hipopituitarismo

ABSTRACT

This paper discuss the definition of short stature and describes clinical and biochemical characteristics of the most important associated disturbances, specially the growth hormone deficiency. For this diagnosis, we emphasize the application the IGF-1 measure and the GH-clonidine stimulation test. In conclusion, we suggest a standard protocol evaluation for use in the routine evaluation of the children with short stature.

Keywords: Short stature, Growth hormone deficiency, IGF-1, GH-clonidine stimulation test, Hypopituitarism

* Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Faculdade de Medicina, UFRGS

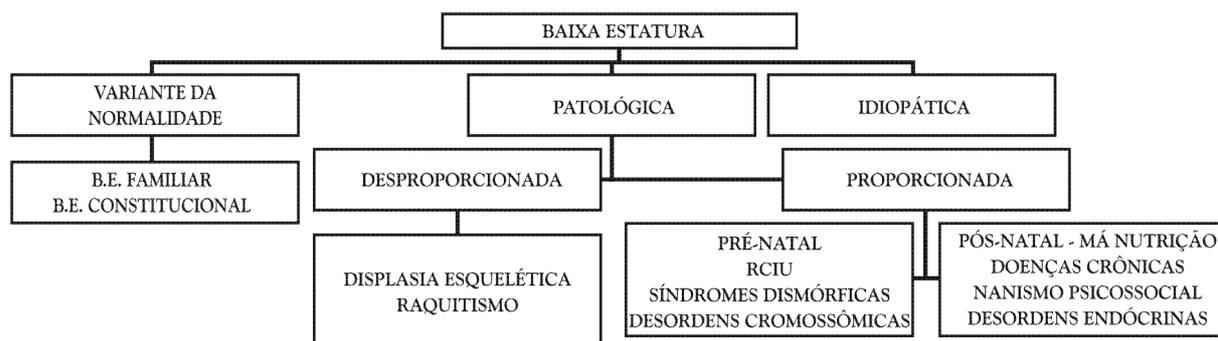
Endereço para correspondência: Prof. Dr. Mauro Czepielewski, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos 2350 Prédio 14, CEP 90003-035, Porto Alegre, RS, Brasil. e-mail: maurocze@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Considera-se como portador de baixa estatura (BE) ou o déficit de crescimento do paciente cuja altura, comparada com curvas padrão de crescimento, se localiza abaixo do 3º percentil, ou abaixo de 2 desvios padrões para a média de sua idade cronológica, ou sua velocidade de crescimento (VC) se apresenta abaixo do percentil 25, quando acompanhada por pelo menos 6 meses (1) (2). Como podemos observar na Figura 1, diversas são as causas da BE, e as desordens endócrinas representam apenas uma parcela delas. Assim, sempre que avaliamos um paciente com BE necessitamos estar atentos para um diagnóstico correto, especialmente de suas causas tratáveis, que incluem diversos distúrbios, entre eles a deficiência de hormônio do

crescimento (DefGH). No que se refere a DefGH, conforme descrito em consenso relativo às indicações de uso do GH publicado em Maio de 2002 (3), está comprovado que crianças com este diagnóstico tem um ganho médio de 9,7 cm na altura final após o tratamento por um período de 4,5 a 8 anos, porém com um custo elevado, ao redor de 28.000 reais por 1 cm ganho. Assim, dentre as diversas causas tratáveis de BE, a DefGH representa uma situação de bom prognóstico quanto à altura final, associada porém a um potencial alto custo relacionado tanto à sua investigação quanto ao tratamento a ser empregado (3) (4) (5) (6).

Devido a estes fatos, antes de investigar as endocrinopatias, e em particular a DefGH, é obrigatório que se descartem causas mais comuns de BE.



Adaptado da referência. 2

Figura 1. Diagnóstico Diferencial da Baixa Estatura.

CAUSAS

A partir do diagrama apresentado na Figura 1, podemos agrupar as diversas causas de BE em quatro grandes grupos:

Variantes da Normalidade

Este é o grupo mais freqüente. Entretanto, classificar uma criança como portadora de BE que expressa a variação da normalidade exige a exclusão dos diversos distúrbios potencialmente associados (1) (2). Neste grupo se incluem duas situações, quais sejam:

BE Constitucional- É um diagnóstico de exclusão. Os pacientes apresentam estatura abaixo do 3o percentil, peso e altura ao nascer normais, atraso de idade óssea (IO), altura abaixo do canal de crescimento da altura alvo, possível atraso de desenvolvimento puberal e resposta farmacológica normal do GH aos testes de estímulo.

BE Familiar - Os pacientes apresentam peso e altura ao nascer normais, canal de crescimento compatível com altura alvo, sem atraso de idade óssea e velocidade de crescimento normal.

Causas Patológicas Não Endócrinas

Relacionam-se a um grupo heterogêneo de patologias que podem ter como única manifestação a BE. Estas têm em comum VC anormal e atraso da idade óssea (com exceção das displasias ósseas e a maioria das síndromes genéticas), cujas principais características são as seguintes

- a) Displasias esqueléticas – se caracterizam por BE com desproporções segmentares e anormalidades na forma e tamanho dos membros, tronco, coluna vertebral e crânio, constituindo-se em diversos distúrbios cada um deles com peculiaridades que reunidas definem diversas anomalias ósseas (exemplos: acondroplasia, discondroplasia, displasia de McKusick, etc)
- b) Anormalidades cromossômicas- são desordens genéticas que reúnem uma série de alterações

clínicas típicas decorrentes de alterações cromossômicas, entre as quais salientamos as síndromes de Turner, Down, cromossoma 15 em anel, entre outras. Em todas estas síndromes, a BE é um distúrbio marcante, motivando inclusive, freqüentemente, a busca pelo atendimento médico.

- c) Má nutrição- infelizmente ainda é uma causa muito freqüente de BE, especialmente em nosso meio. Além das características clínicas, familiares e sociais que determinam o diagnóstico, ocorrem alterações hormonais caracterizadas por níveis elevados de GH e reduzidos de IGF-1. Ao avaliarmos os pacientes e analisarmos sua variáveis antropométricas, verificaremos que a idade-peso será menor do que idade-altura, ou seja a criança apresenta em geral uma perda de peso que é maior do que o déficit de crescimento, em relação à curva normal.
- d) Doenças Crônicas - doenças crônicas envolvendo diversos órgãos e sistemas podem provocar BE. Entre elas salientamos as doenças gastrintestinais (em crianças com BE e baixo peso, IGF1 baixo: considerar doença celíaca), renais, pulmonares (asma e uso de corticóide), cardíacas, hematológicas e hepáticas.
- e) Nanismo Psicossocial- quadros graves de deprivação afetiva, freqüentemente envolvendo o afastamento dos pais, podem provocar distúrbios de crescimento que se associam também a má nutrição. Neste pacientes a secreção do GH pode estar diminuída, normal ou até mesmo aumentada e o IGF1 diminuído.
- f) Retardo do Crescimento Intra-Uterino (RCIU)- pode estar associado a síndromes genéticas, infecções intra-uterinas ou uso de drogas ou fármacos durante gestação, incluindo o álcool. Em geral os pacientes não apresentam atraso de idade óssea e nem atraso puberal e sua VC é normal. Em aproximadamente 70% dos casos ocorre recuperação estatural até os 2 anos de idade ("catch up growth") (1)(2)

Causas Endócrinas

Comparativamente às causas anteriores encontram-se entre as menos prevalentes, embora muito importantes pelas suas possibilidades terapêuticas. Entre estas causas se inclui diabetes melito, hipotireoidismo, excesso de glicocorticóides, deficiência de GH, resistência ao GH e desordens do metabolismo do cálcio e da Vitamina D.

Baixa Estatura Idiopática

Esta situação deve ser diagnosticada somente após a exclusão das diversas alterações anteriormente descritas. Caracteriza-se por estatura abaixo do percentil 3, estatura ao nascer normal, proporções corporais normais e maturação sexual adequada. Sem evidência de má-nutrição, desordem psicossocial, doença crônica ou endocrinopatia. Apresenta VC normal ou baixa, IO normal ou atrasada, mas idade cronológica maior ou igual a idade óssea que é maior que a idade-altura (1) (2).

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Conforme o Consenso (4) publicado em 2000 pela "Growth Hormone Research Society", a avaliação de criança com BE deve consistir de:

Avaliação Clínica

Anamnese e exame físico completos, com medida adequada da estatura da criança e dos pais, incluindo avaliação do estágio puberal e dos segmentos corporais. Deve-se investigar, na anamnese e exame físico, indícios que possam sugerir os diversos diagnósticos, incluindo a DefGH.

Para a DefGH são importantes os seguintes achados:

- No neonato presença de hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis ou parto traumático.
- Irradiação craniana, traumatismo ou infecções do SNC.
- Consangüinidade e/ou um membro da família afetado
- Anormalidades da linha média craniofacial.
- BE severa, com mais de 3 desvios padrões (DP) abaixo da média para idade ou estatura com mais de 1,5 DP abaixo do percentil da altura alvo.
- Estatura com mais de 2 DP abaixo da média e velocidade de crescimento (VC) em 1 ano abaixo da média em pelo menos 1 DP, ou diminuição de 0,5 DP da altura em 1 ano em crianças maiores de 2 anos.
- Na ausência de BE, uma VC pelo menos 2 DP abaixo da média em 1 ano ou 1,5 DP sustentados em 2 anos.

Exames de triagem de doença crônica

Após a avaliação clínica detalhada, uma série de exames gerais devem fazer parte da abordagem inicial da

BE, conforme está representado na Tabela 2, que descreve também as doenças que podem ser reconhecidas através de cada um dos exames solicitados.

Tabela 2. Exames Recomendados na Avaliação Inicial de Crianças com BE e as Doenças Possivelmente Diagnosticáveis

Exame	Doença
Hemograma	Anemia e outras doenças crônicas
TSH, T4 livre	Hipotireoidismo
Cálcio, fósforo, albumina, fosfatase alcalina	Raquitismo, Má-absorção Outras doenças ósseas
TGO e TGP	Hepatopatia
Creatinina, exame comum de urina	Nefropatia
Bicarbonato, pH urinário	Acidose tubular renal
Velocidade de hemossedimentação	Doenças inflamatórias
Exame Parasitológico de Fezes	Verminose
Esteatócrito fecal	Doença celíaca
(anticorpos anti-gliadina, anti-endomísio)	
Outros exames específicos	Conforme suspeita clínica

* Adaptado da Referência 1.

Avaliação Radiológica

O Raio-X de mão e punho esquerdo para determinação da idade óssea deve ser interpretado através de métodos como o de Grewlich-Pyle e o de Tanner-Whitehouse. Trata-se de variável que define uma série de aspectos relativos a BE, sendo imprescindível para o estabelecimento do diagnóstico de qualquer paciente. O estudo dos ossos da mão e do punho é útil também para demonstração de displasias ósseas, na avaliação da síndrome de Turner e em diversas síndromes genéticas, muitas vezes confirmando o seu diagnóstico (1) (4) (7).

Avaliação Hormonal

A avaliação hormonal de pacientes com BE deve sempre incluir T4-RIE e TSH, no sentido de excluir o hipotireoidismo. Nos casos em que se observa TSH elevado com T4 normal ou reduzido, deve-se confirmar a etiologia do hipotireoidismo através da titulação dos anticorpos anti-TPO (antitireoperoxidase) que estabelecerão o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto, sua causa mais freqüente. Nos pacientes em que se observa T4-RIE reduzido com TSH normal, estabelecemos o diagnóstico do hipotireoidismo central, cuja etiologia deve ser também determinada, estando usualmente associada a outras deficiências hormonais, incluindo a DefGH (1) (2).

No sentido de confirmar a suspeita clínica de DefGH, várias abordagens têm sido utilizadas, estando as mais comuns apresentadas na Tabela 3. Nesta Tabela

sumarizamos os aspectos mais importantes acerca das metodologias disponíveis para avaliação do eixo GH-IGF-1, assim como também seus “prós” e os “contras”. Uma vez que todos os métodos possuem falsos-positivos, é importante que se defina com exatidão quais as crianças necessitam avaliação da suficiência de GH, tendo como base a análise prévia dos critérios auxológicos relatados acima, e somente após exclusão de doenças crônicas e síndromes genéticas.

Tabela 3. Métodos Diagnósticos Utilizados na Avaliação do Eixo GH - IGF -1 e seus “Prós” e “Contras”

MÉTODO DIAGNÓSTICO	“Prós”	“Contras”
GH basal	Não reflete a suficiência de GH secreção pulsátil
IGF-1 e IGFBP-3	<p>Possuem níveis mais estáveis do que o GH, tornando a coleta mais fácil</p> <p>Têm maior reprodutibilidade</p> <p>Existem tabelas padronizadas de níveis normais para cada faixa etária em ambos os sexos</p>	<p>Variam conforme:</p> <ul style="list-style-type: none"> Idade, idade óssea, Estágio puberal, sexo Estado nutricional Doenças orgânicas crônicas <p>Não evidencia "o nível" do defeito do eixo</p> <p>Não existe preparação de referência aceitável</p>
Concentração integrada GH em 12 ou 24 horas (amostras de sangue de 20/20' por 12/24 hs)	<p>Sensibilidade e especificidade de semelhantes aos testes de GH</p> <p>Pesquisas científicas ou utilizado quando existe discrepância entre os testes de estímulo de GH e o IGF-1</p>	<p>Necessário hospitalização</p> <p>Custo elevado</p> <p>Inconveniente provocado ao paciente.</p>
<p>Testes de estímulo da secreção de GH</p> <p>Manipulação farmacológica do tônus somatostimérgico ou GHRHérgico hipotalâmicos ou das condições fisiológicas que afetam a secreção de GH</p> <p>arginina</p> <p>clonidina</p> <p>glucagon</p> <p>insulina</p> <p>L-dopa</p>	<p>Prática clínica comum na avaliação da causa de baixa estatura</p> <p>Confirmam a DefGH quando o diagnóstico é suspeito em bases auxológicas ou em um fator predisponente</p> <p>Menor dependência de fatores nutricionais ou doenças crônicas do que o IGF-1</p> <p>GH clonidina apresenta resultados tão confiáveis quanto o teste da hipoglicemia insulínica, sendo, além disso, mais seguro</p>	<p>Diferentes protocolos e estímulos farmacológicos</p> <p>Baixa reprodutibilidade</p> <p>Depende de:</p> <ul style="list-style-type: none"> Idade, peso corporal, estágio puberal <p>Picos de GH "normais" arbitrários (5, 7 ou 10 ng/ml)</p> <p>Variação do GH depende:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tipo de ensaio empregado, Preparação de referência, Pureza do traçador de GH, Anticorpo monoclonal X policlonal <p>Método básico de medida</p> <p>Não há consenso quanto ao "priming"</p> <p>Várias respostas normais ao reteste</p>
Avaliação Genética Técnica promissora	<p>mutação./ del. gene do GH, gene PIT-1- GH, TSH e PRL, gene PROP1 - GH, TSH, LH, FSH, ACTH e PRL</p>	<p>Custo elevado</p> <p>Inacessibilidade</p>
GH urinário IGF-II/ IGFBP-2 Sub-unidade ácido-lábil	<p>Podem ser úteis quando utilizados em combinação com outros testes</p>	<p>não são diagnósticos</p>

Quando indicada e conforme as recomendações recentes (4) (8), sugerimos que se inicie a avaliação do eixo GH-IGF-1 com a medida do IGF-1 basal, comparando seus resultados com valores de referência para o sexo e idade. Valores abaixo de 2 desvios padrões para IGF-1 sugerem fortemente o diagnóstico de DefGH, desde que se excluam outras possíveis causas de redução de IGF-1, como diversas doenças crônicas e desordens nutricionais. Esta metodologia de abordagem deve ser sempre criticamente analisada, uma vez que os valores normais de

IGF-1 são bastante variáveis e foram estabelecidos em outros países, com populações distintas da brasileira (8) (9) (10). Além disso a medida de IGF-1 é realizada através de ensaios dispendiosos e trabalhosos, sendo por isso disponível apenas em alguns laboratórios. Os ensaios apresentam também diversas dificuldades metodológicas, uma vez que utilizam IGF-1 sintética como padrão e hormônio marcado para leitura, necessitam de precipitação álcool-ácida e um processo de extração de todas as amostras de soro, e os anticorpos anti-IGF-1 utilizados em geral são ainda policlonais (11) (12) (13). Desta forma, ao se solicitar uma dosagem de IGF-1 devemos verificar se o laboratório que realizará o exame tem confiabilidade e experiência na metodologia empregada e se utiliza ensaios adequados. Caso não seja segura a medida de IGF-1, devemos preferir os testes de estímulo do GH como estratégia inicial de avaliação de paciente com suspeita de DefGH.

Desta forma, nos pacientes cujos critérios auxológicos são compatíveis, e/ou IGF-1 é baixo ou normal-baixo, são realizados os testes de estímulo farmacológico de liberação de GH. Com este objetivo, são conhecidos diversos testes (insulina, l-dopa, propanolol, arginina, piridostigmina, clonidina, GHRH, entre outros), que são recomendados por diversos autores (1) (2) (16).

Além da eventual discussão a respeito do tipo de teste a ser empregado, existem controvérsias na sua interpretação, principalmente pelo fato de que as respostas consideradas normais foram estabelecidas utilizando-se radioimunoensaios policlonais cujos valores são maiores dos que obtidos com ensaios mais sensíveis e monoclonaes (enzimaimunoensaios, ensaios quimiluminescentes e imunofluorimétricos) (17). Conforme também sugerido no consenso de 2000, deve-se preferir ensaios da forma GH - 22KDa, utilizando anticorpos específicos e GH recombinante como padrão de referência, e testes de estímulo do GH com arginina, clonidina, glucagon, insulina e L-dopa. Para interpretação dos resultados dos testes de estímulo é sugerido um pico de resposta do GH arbitrariamente determinado como maior do que 10 ng/ml (4) (17). Embora recomendado até o presente momento, a experiência clínica tem sugerido que respostas do GH menores que 10 ng/ml, aos diversos estímulos, podem ser observadas em indivíduos normais, fazendo com que esta interpretação apresente um importante número de falsos-positivos, com grave repercussão para a prática clínica (16) (17).

Em decorrência desta expectativa, em nosso serviço utilizamos preferencialmente o teste da clonidina e do glucagon (em crianças com mais ou menos de 24 meses, respectivamente) e temos considerado resposta normal um teste em que pelo menos em um dos tempos o GH atinge valor igual ou maior a 4 ng/ml. Este ponto de corte foi encontrado na análise de uma curva ROC de pacientes acompanhados em uma Coorte com mais de 500 pacientes com baixa estatura., apresentando sensibilidade de 100% e especificidade de 91% para o diagnóstico de DefGH (ver Tabela 4) (18).

Pacientes que não liberam GH após estímulo com clonidina, podem se constituir apenas em “falsos-positivos” decorrentes da fase pré-puberal de desenvolvimento, situação na qual o eixo hipotálamo-hipófise ainda não sofre influências decorrentes dos estímulos provocados pelos esteróides sexuais. Assim a resposta pré-puberal do GH é menor do que a do período puberal, sendo nestes pacientes sugerido que os testes de estímulo sejam realizados após um período de administração de esteróides sexuais, o que tem sido denominado de “priming” com esteróides sexuais (1)(16)(17)(18).

Apesar de não haver consenso quanto a utilidade do “priming” com esteróides sexuais, as crianças que apresentam o primeiro teste alterado (não responsivo) e estão entre os estágios I e II de Tanner, com idade acima de 8 anos, em nosso Serviço temos recomendado um segundo teste com “priming” de esteróides sexuais e/ou o teste de estímulo do GH pela hipoglicemia insulínica.

Tabela 4: Valores dos Pontos de Corte do Pico de Resposta do GH à Clonidina Sem “Priming” Utilizados Para a Construção da Curva ROC: Sensibilidade, Especificidade e Taxa de Falso Positivo

Ponto de Corte	Sensibilidade	Especificidade	Taxa Falso Positivo n/total de normais
1 ng/ml	77,4%	96,4%	3,6% (4/111)
2 ng/ml	87,0%	96,4%	3,6% (4/111)
3 ng/ml	96,8%	95,5%	4,5% (5/111)
4 ng/ml	100%	91,0%	9,0% (10/111)
5 ng/ml	100%	85,6%	14,4% (16/111)
7 ng/ml	100%	73,0%	27,0% (30/111)
10 ng/ml	100%	56,8%	43,2% (48/111)

N = 133 (111 Pacientes com Baixa Estatura Variante da Normalidade e 22 Deficientes de GH)

Aqueles pacientes com características auxológicas compatível com DefGH, com IGF-1 baixo, porém teste de estímulo do GH normal são suspeitos de apresentar resistência do GH ou alterações na atividade biológica do GH (1)(2). Nesta situação devem ser submetidos a um “Teste de Geração de IGF-1”, que consiste na medida inicial das concentrações basais de GH e IGF-1, seguida da administração subcutânea de GH recombinante na dose de 0,1 UI/ Kg de peso por 5 a 8 dias e a medida da concentração de IGF-1 no último dia para avaliar a resposta. Se ocorrer elevação de IGF-1 acima de 15% dos valores iniciais, não há resistência ao GH (19)(20). Caso contrário estabelecemos o diagnóstico de resistência, cuja etiologia em geral apresenta importante história familiar que deverá ser analisada por técnicas de biologia molecular.

Avaliação de Fatores Genéticos

Esta avaliação deve ser realizada quando a BE é severa ou se manifesta precocemente na criança, existe história familiar positiva ou consanguinidade, ou quando os níveis de GH pós-estímulo sejam muito baixos. Seu objetivo é determinar mutações nos diversos gens que codificam desde a morfogênese hipofisária até a ação de GH e IGF-1 (1)(2). Estas metodologias embora bastante promissoras, não são ainda disponíveis rotineiramente em nosso meio.

Avaliação Adicional

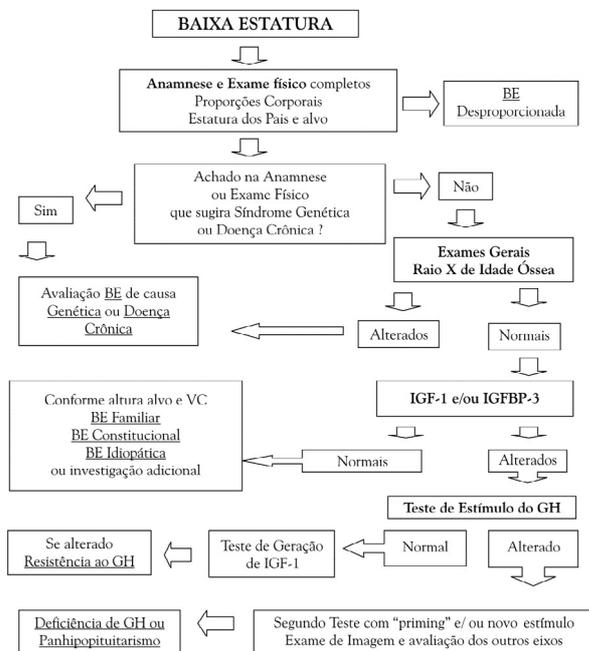
Nos pacientes com DefGH comprovada através de IGF-1 reduzida e 2 testes de estímulo não responsivos (GH menor que 4 ng/ml) devem ser realizados também testes para avaliação dos outros eixos hipotálamo-hipofisários e avaliação do sistema nervoso central, especialmente a região hipotálamo-hipofisária, por Ressonância Magnética. A investigação por imagem desta região é útil para exclusão de várias patologias, incluindo tumores como o craniofaringeoma, e para a confirmação de diversas alterações anatômicas associadas ao panhipopituitarismo congênito (secção de haste hipofisária, neurohipófise ectópica, sela vazia, defeitos de linha média, etc) (1)(2)(4). Em meninas, caso não se encontre outra causa de baixa estatura, mesmo sem estigmas que sugiram síndrome de Turner, deve-se realizar cariótipo em sangue periférico, uma vez que esta síndrome é relativamente comum (1/3000 recém-nascidos) (7).

CONCLUSÕES

Conforme apresentado no fluxograma a seguir, crianças com BE inicialmente devem ser avaliadas clínica e laboratorialmente e só a partir de exclusão de uma série de distúrbios devem ser submetidas a avaliação para o diagnóstico da deficiência de GH. Com este objetivo, são úteis as medidas de IGF-1 e os testes de estímulo do GH, que devem ser cuidadosamente interpretados no sentido de se evitar diagnósticos equivocados que podem levar tanto a tratamentos dispendiosos e desnecessários, quanto à instituição de tratamentos tardios cujos resultados podem ser insuficientes em alcançar uma altura adulta adequada.

Assim, ao avaliarmos uma criança com BE devemos ter sempre presente este conjunto de informações, considerando que à queixa de retardo de crescimento se associam desde distúrbios constitucionais até moléstias graves, com morbi-mortalidade significativa.

Fluxograma Diagnóstico da Causa de Baixa Estatura



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brook CGD. Clinical Paediatric Endocrinology. Blackwell Science Ltd, London, UK, 3rd edition, 1995, reprinted 1996.
2. Williams Text Book of Endocrinology. P Reed Larsen et al –Elsevier Science, Philadelphia, Pen, USA, 10Th Ed, 2003.
3. National Institute for Clinical Excellence -Guidance on the Use of Human Growth Hormone (somatropin) in Chidren with Growth Failure.– May 2002
4. Growth Hormone Research Society. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 85 (11): 3990-3993, 2000.
5. Carel JC, Ecosse E, Nicolino M, Tauber M, Leger J, Cabrol S, Sigecac IB, Chaussain JL, Coste J. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. BMJ 325: July 1-7, 2002.
6. Guyda HJ. Commentary. Four Decades of Growth Hormone Therapy for Short Children: What Have We Achieved ? J Clin Endocrinol Metab 84 (12):4307-4316, 1999.

7. P Saenger P, Albertsson-Wikland K, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hultcrantz M, Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld R and Silberbach M. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab 86: 3061-3069, 2001
8. Rosenfeld RG. Is Growth Hormone Deficiency a Viable Diagnosis? J Clin Endocrinol Metab. Editorial, vol 82 (2): 349-341, 1997.
9. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier D, Hasegawa Y, Hintz RL, Lafranchi S, Lippe B, Loriaux L, Melmed S, Preece M A, Ranke M B, Reiter E O, Rogol A D, Underwood L E, Werther G A. Diagnostic Controversy: The Diagnosis of Childhood Growth Hormone Deficiency Revisited. J Clin Endocrinol Metab 80 (5): 1532-1540, 1995.
10. Frasier D. Editorial: The Diagnosis and Treatment of Childhood and Adolescent Growth Hormone Deficiency-Consensus or Confusion? J Clin Endocrinol Metab 85 (11): 3988-3989, 2000.
11. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD. The Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children and Adults. Endocr Rev. 19 (2):203-223, 1998.
12. Marzullo P, Di Somma C, Pratt KL, Khosravi J, Diamandis A, Lombardi G, Colao A, Rosenfeld RG. Usefulness of Different Biochemical Markers of the Insulin-Like Growth Factor (IGF) Family in Diagnosing Growth Hormone Excess and Deficiency in Adults. J Clin Endocrinol Metab 86 (7): 3001-3008, 2001.
13. Kawai N, Kansaqui S, Takano-Watou S, Tada C, Yamanaka Y, Miyata T, Oka M, Seino Y. Serum Free Insulin-like Growth Factor I (IGF-I), Total IGF-I, and IGF-Binding Protein-3 Concentrations in Normal Children and Children with Growth hormone Deficiency. J Clin Endocrinol Metab 84 (1): 82-89, 1999.
14. Bussières L, Souberbielle JC, Pinto G, Adan L, Noel M, Brauner R. The Use of Insulin-Like Growth Factor 1 Reference Values for the Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Prepubertal Children. Clin Endocrinol 52: 735-739, 2000.
15. Lee PDK, Wilson DM, Rountree L, Hintz RL, Rosenfeld RG. Efficacy of Insulin-Like Growth Factor in Predicting the Response to Provocative Growth Hormone Testing. Pediat Res 27(1): 45-51, 1990.
16. Carel JC, Gendrel JC, Chaussain JL. Pharmacological Testing for the Diagnosis of Growth Hormone Deficiency. Growth Hormone and IGF Research 8 (Suppl. A): 1-8, 1998.

17. Boguszewski CL. Molecular heterogeneity of human GH: from basic research to clinical implications. *J Endocrinol Invest* 26: 274-288,2003.
18. de Paula LP. Análise da Acurácia do Teste de Estímulo do Hormônio de Crescimento Com Clonidina no Diagnóstico da Deficiência de Hormônio de Crescimento. Dissertação (Mestrado), Medicina (Endocrinologia) , Faculdade de Medicina, UFRGS, Mauro Antonio Czepielewski. 2002.
19. Blum WF, Cotterill AM, Postel-Vinay MC, Ranke MB, Savage MO, Wilton P. Improvement of diagnostic criteria in growth hormone insensitivity syndrome: solutions and pitfalls. Pharmacia Study Group on Insulin-like Growth Factor I Treatment in Growth Hormone Insensitivity Syndromes. *Acta Paediatr Suppl.* 399:117-24. 1994.
20. Buckway CK, Selva KA, Pratt KL, Tjoeng E, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factor binding protein-3 generation as a measure of GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 87(10):4754-65, 2002.

RESUMOS DAS DEFESAS TESES/DISSERTAÇÕES 2002: PPG ENDOCRINOLOGIA

MESTRADO:

AUTOR: DANIEL FRIDMAN
TÍTULO: ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPOESTESIA CORNEANA, OLHO SECO E OUTROS FATORES EM PORTADORES DE DIABETE MELITO TIPO 2
ORIENTADOR: PROF. DR. JACÓ LAVINSKY
DATA DA DEFESA: 04/11/2002
LOCAL: AUDITÓRIO DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Portadores de diabetes mellitus parecem apresentar mais queixas de olho seco do que o resto da população, o que tem sido, ultimamente, atribuído a um tipo de neuropatia diabética. Nosso estudo objetivou avaliar a relação entre a diabetes mellitus tipo 2 e a sensibilidade corneana e, ainda, verificar a associação entre a hipoestesia corneana e a ocorrência da síndrome do olho seco em indivíduos com a doença. Assim, 62 indivíduos portadores de diabetes tipo 2 foram submetidos a um exame oftalmológico de rotina, à ceratoestesiometria e à testes específicos para avaliar olho seco e polineuropatia distal simétrica. Um outro grupo de 20 voluntários saudáveis foi também avaliado. Entre os indivíduos diabéticos, 53.2% apresentavam hipoestesia corneana, 54.2% tinham retinopatia, 45.9% tinham polineuropatia distal simétrica, 40.3% tinham queixas de olho seco, 51.6% apresentaram a síndrome do olho seco, 67.2% tinham BUT menores ou abaixo de 8", 46.6% apresentaram tingimento com corantes na superfície ocular, 22.0% tinham testes de secreção lacrimal basal menores ou inferiores a 5 mm e 20.7% apresentaram testes de Schirmer II menores ou inferiores a 15 mm. Foram observadas fortes associações envolvendo: diabetes mellitus tipo 2 e hipoestesia corneana, hipoestesia corneana e retinopatia diabética proliferativa, síndrome do olho seco e retinopatia diabética proliferativa e entre as ceratoestesiometrias dos olhos direito e esquerdo. Associações moderadas foram encontradas envolvendo o teste de Schirmer II e sensibilidade corneana central e entre hipoestesia corneana central e síndrome do olho seco. Os autores discutem os resultados obtidos e os mecanismos envolvidos.

AUTORA: ELECI VAZ FERREIRA
TÍTULO: PREVALÊNCIA DE LESÃO ADRENAL INCIDENTAL EM PACIENTES SUBMETIDOS A TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX E ABDOME EM UM HOSPITAL GERAL BRASILEIRO
ORIENTADOR: PROF. DR. MAURO ANTONIO

ZEPIELEWSKI

DATA DA DEFESA: 13/12/2002
LOCAL: AUDITÓRIO DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Introdução

A prevalência de lesão adrenal incidental (incidentaloma) ainda não está bem estabelecida. Os dados epidemiológicos disponíveis são provenientes, em sua maioria, de séries de casos e estudos retrospectivos. O presente trabalho tem como objetivo determinar prospectivamente a prevalência de lesão adrenal incidental em um hospital geral universitário brasileiro.

Pacientes e método: estudo transversal, prospectivo, avaliando pacientes consecutivos, submetidos a tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os casos de incidentaloma adrenal foram definidos pela presença de qualquer alteração no contorno, tamanho ou densidade da glândula. Valores de kappa foram calculados, avaliando a concordância intra e interobservador.

Resultados

Durante 10 meses de estudo, foram avaliados 3.382 pacientes, 1.803 (53%) do sexo masculino e 1.579 (47%) do sexo feminino, com média de idade de 50 anos. Identificaram-se 101 lesões adrenais incidentais, correspondendo a 83 casos e a uma prevalência de 2,5% (IC 95%: 1,0%-3,2%). Os pacientes do sexo masculino apresentaram maior prevalência de incidentaloma do que os do sexo feminino (3,3% vs 1,5%; $p=0,01$). A prevalência de incidentaloma nos casos de TC de abdome foi similar à obtida nas TCs de tórax (2,1% vs 2,2%). Ocorreu associação significativa entre aumento da idade e maior frequência de incidentaloma (OR=1,03; IC: 1.02-1.04). Não houve diferença na prevalência de lesão adrenal entre os pacientes com ou sem diagnóstico de neoplasia. Na avaliação das concordâncias intra e interobservador, obteve-se um kappa de 0,76 e 0,83 respectivamente.

Conclusões

A prevalência de incidentaloma adrenal detectada por TC foi semelhante à de diversas séries clínicas retrospectivas publicadas. Os dois fatores que influenciaram de forma independente a distribuição dos incidentalomas foram aumento na idade e sexo masculino.

AUTORA: ERIKA LAURINI DE SOUZA MEYER
TÍTULO: EXPRESSÃO DAS IODOTIRONINAS
DESIODASES TIPO 1 E TIPO 2 NAS NEOPLASIAS DA
TIREÓIDE
ORIENTADORA: PROFA. DRA. ANA LUIZA SILVA MAIA
DATA DA DEFESA: 20/12/2002
LOCAL: AUDITÓRIO DO SERVIÇO DE
ENDOCRINOLOGIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE

Os carcinomas diferenciados da tireóide são derivados das células foliculares; no entanto, os eventos genéticos envolvidos na formação do carcinoma papilar da tireóide parecem ser diferentes do carcinoma folicular. As desiodases tipo I (D1) e tipo II (D2) catalisam um essencial passo na ativação dos hormônios tireoidianos, através da 5'-monodesiodação do T4. Ambas isoenzimas são altamente expressas na glândula tireóide normal. No presente estudo, investigamos a expressão dos genes da D1 e D2 através da técnica de RT-PCR, em uma selecionada série de neoplasias malignas e benignas da tireóide. Demonstramos que no carcinoma papilar da tireóide, os níveis de mRNA da D1 e D2 estão marcadamente reduzidos no tecido tumoral quando comparado ao tecido normal adjacente ($P=0.016$ e $P=0.003$, respectivamente). A redução da expressão da D1 e D2 apresentou-se consistente, sendo observada nos diferentes subtipos histológicos e estágios clínicos analisados, incluindo microcarcinomas. Em contraste, não houve diferenças significativas nos níveis de mRNA da D1 e D2 em lesões foliculares, adenomas ($P=0.196$ e $P=0.984$, respectivamente) e carcinomas ($P=0.325$ e $P=0.963$, respectivamente). Além disso, foi observado que os genes da D1 e D2 estão expressos no carcinoma medular, um tumor derivado das células C da tireóide. Nossos resultados sugerem que a redução na expressão da D1 e D2 pode ser um evento precoce e específico na desdiferenciação da célula folicular tireoidiana em carcinoma papilar da tireóide.

AUTOR: FÁBIO VASCONCELLOS COMIN
TÍTULO: RESPOSTA DO GH AO TESTE DE ESTIMULAÇÃO
COM CLONIDINA EM PACIENTES COM A SÍNDROME
DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS
ORIENTADORA: PROFA. DRA. POLI MARA SPRITZER
DATA DA DEFESA: 16/01/2003
LOCAL: AUDITÓRIO DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA
DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

O PCOS é uma das desordens endócrinas mais comuns entre as mulheres no menarca, com uma prevalência atingindo 5 a 10%. O PCOS é uma patologia bastante heterogênea, caracterizada por hiperandrogenismo, anovulação e hiperandrogenemia.

Alguns investigadores têm proposto a existência de modelos fisiopatológicos distintos em pacientes com PCOS,

baseados na presença de ações co-gonadotrópicas associadas à insulina (pacientes hiperinsulinêmicas) ou o hormônio do crescimento (GH) (pacientes normoinsulinêmicas).

Morales e col. (1996) e Garcia-Rudaz e col (2002) observaram um aumento na amplitude de pulso do GH em mulheres com PCOS e peso normal em relação à mulheres normais de peso similar. Zournatti e col (1999) descreveram um aumento dos níveis de GH em pacientes PCOS com IMC normal após o teste de hipoglicemia insulínica, em comparação à voluntárias híginas. Apesar destas evidências, existe ainda controvérsia quanto à maior responsividade e ativação do eixo somatotrófico em PCOS, pois muitos estudos não detectaram diferenças de resposta do GH à administração do hormônio liberador do GH (GHRH). (Micic et al, 1996)

O objetivo do estudo realizado foi o de avaliar a resposta dos níveis de GH em resposta à estimulação aguda com clonidina em pacientes com a Síndrome dos Ovários Policísticos (PCOS) em comparação com mulheres com hirsutismo idiopático (HI) e controles.

Para tanto, foi conduzido um estudo transversal realizado entre as pacientes que procuraram o Ambulatório de Endocrinologia Ginecológica do HCPA entre setembro de 2000 à setembro de 2001.

Foram incluídas no estudo 11 pacientes com PCOS, 11 pacientes com HI e 10 mulheres híginas, que apresentavam um Índice de Massa Corporal (IMC) e níveis de insulina sérica dentro dos valores normais (respectivamente $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ e $insulinemia < 25 \text{ mIU/ml}$). Todas as pacientes coletaram sangue nos tempos 0, 30, 60, 90, e 120 minutos após a administração de 0,3 mg de clonidina por via oral.

Foi observada uma resposta distinta, significativamente maior em pacientes com PCOS do que nos outros dois grupos. Estas diferenças foram melhor traduzidas pelo delta GH ($6,27 [4,8-10,4] \text{ ng/ml}$ em PCOS versus $3,1 [1,37-5,5]$ em Controles e $1,4 [0,3-3,37]$ em HI com $p=0,014$), e pelos valores de GH na curva padronizada nos tempos 30, 60 e 120 minutos ($p < 0,05$).

Uma resposta maior à clonidina em pacientes PCOS normoinsulinêmicas e de peso normal, observada em nosso estudo, sugere uma alteração na secreção de GH nestas pacientes. É possível, contudo, que a elevação do GH descrita seja um epifenômeno isolado, associado ao aumento dos androgênios e estrogênios característicos da síndrome clínica do PCOS.

Estudos futuros são necessários para elucidar o papel do GH na patogênese do PCOS e investigar a existência de uma associação entre androgênios, IGF-1 e modulação da secreção do GH nesta patologia.

AUTOR: GUILHERME A. F. SOARES ROLLIN
TÍTULO: CORTISOL SÉRICO APÓS CIRURGIA
TRANSENFENOIDAL NA DOENÇA DE CUSHING: CON-
TRIBUIÇÃO PARA O ESTABELECIMENTO DE CRITÉRIOS
DE CURA

ORIENTADOR: PROF. DR. MAURO ANTONIO
CZEPLEWSKI

DATA DA DEFESA: 31/10/2002

LOCAL: AUDITÓRIO DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA
DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

A cirurgia transesfenoidal (CTE) ainda é indiscutivelmente o tratamento de escolha para a doença de Cushing (DC). Por outro lado, em relação aos critérios de cura, não há unanimidade sobre os melhores parâmetros para definir a cura. Neste trabalho, estudamos prospectivamente 41 pacientes com doença de Cushing (em um total de 45 cirurgias; 11 homens e 30 mulheres com média de idade de 38,1 anos) durante um período médio de acompanhamento de 4,8 anos. Os critérios de cura adotados foram: insuficiência adrenal clínica e laboratorial, período de dependência ao glicocorticóide, supressão do cortisol sérico após 1mg de dexametasona "overnight". Cortisol foi medido antes da CTE e 6h, 12h, 24h (em 28 cirurgias) e 10-12 dias após (45 cirurgias). Não houve diferença estatística ($p=0,50$ e $p=0,17$) na média do cortisol pré-operatório e 6h após a cirurgia entre o grupo de pacientes curados ($22,1 \pm 7,73$ mg/dl e $25,2 \pm 19$ mg/dl) e não curados ($23,6 \pm 6,95$ mg/dl e $37,5 \pm 18,1$ mg/dl). Após 12h e 24h da cirurgia, a diferença tornou-se significativa ($p=0,009$ e $p<0,0001$), sendo os níveis de cortisol de $12,44 \pm 13,3$ mg/dl e $4,72 \pm 6,72$ mg/dl nos pacientes curados, e $26,3 \pm 7,06$ mg/dl e $23,5 \pm 6,86$ mg/dl nos não curados. Na avaliação do 10-12o pós-operatório, a média do cortisol foi significativamente menor no grupo dos curados ($2,52 \pm 3,32$ mg/dl vs $24,9 \pm 13,3$ mg/dl; $p<0,0001$). Vinte pacientes curados da DC foram subdivididos em dois grupos de acordo com a severidade do hipercortisolismo: DC leve (Grupo I) e DC usual (Grupo II). No Grupo I, as médias do cortisol pré-operatória e 6h, 12h e 24h após a CTE foram $20,1$ mg/dl ($\pm 5,3$), $31,2$ mg/dl ($\pm 16,1$), $19,9$ mg/dl ($\pm 15,2$) e $6,8$ mg/dl ($\pm 8,6$). No Grupo II, foram $23,9$ mg/dl ($\pm 8,8$), $17,8$ mg/dl ($\pm 18,9$), $6,1$ mg/dl ($\pm 6,1$) e $3,2$ mg/dl ($\pm 3,9$). Obteve-se diferença estatisticamente significativa apenas na 12a h pós-operatória ($p=0,035$), sendo a diferença na 6a h quase significativa ($p=0,06$). Na avaliação do 10-12o dia, no Grupo I a média do cortisol foi $4,8$ mg/dl ($\pm 5,2$) e no Grupo II, foi $2,1$ mg/dl ($\pm 1,9$), não havendo diferença estatística. Considerando um nadir do cortisol de $7,5$ mg/dl para definição de cura da DC, obtemos sensibilidade e especificidade de 100%. Concluindo, níveis de cortisol indetectáveis não são obrigatórios para o estabelecimento da cura do pós-operatório imediato da CTE para a DC. Durante os primeiros 10-12 dias, o nadir do cortisol diferencia corretamente os

curados (cortisol igual ou inferior a $7,0$ mg/dl) dos não curados (cortisol igual ou superior a $8,0$ mg/dl). Porém, apenas o acompanhamento a longo prazo pode confirmar a cura definitiva nos pacientes com DC.

AUTORA: JUSSARA CARNEVALE DE ALMEIDA
TÍTULO: COMPOSIÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS DAS
CARNES DE FRANGO E GADO NO RIO GRANDE DO
SUL

ORIENTADORES: PROFS. DRS. JORGE LUIZ GROSS E
NEURA BRAGAGNOLO

DATA DA DEFESA: 19/12/2002

LOCAL: AUDITÓRIO DO SERVIÇO DE
ENDOCRINOLOGIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE

Objetivo

O objetivo deste estudo foi analisar a composição de ácidos graxos dos principais cortes de carne de gado e frango mais consumidos pelos pacientes com diabetes tipo 2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre a partir de registros alimentares de três dias (1 domingo e dois dias de semana) previamente validados em nosso meio. Os cortes selecionados foram: coxão de dentro (semimembranosus) e coxão de fora (biceps femoris) representando cortes de gado; e coxa e sobrecoxa de frango. Os cortes crus de três diferentes procedências foram analisados em duplicata. Teores de lipídios foram extraídos segundo Folch et al. e os ácidos graxos, após metilação com trifluoreto de boro-metanol (Joseph & Ackman) foram identificados por cromatografia gasosa. Teores de umidade e proteína foram realizados de acordo com normas da Official Methods of Official Analysis of the Association of Official Chemists. Os teores de colesterol foram obtidos por método enzimático (Bragagnolo & Amaya-Rodriguez) e por cromatografia líquida de alta eficiência (Stewart et al) para comparação entre os métodos. Os resultados foram comparados com os dados extraídos da United States Department of Agriculture (USDA) Handbook através de teste t para uma amostra. Para as comparações entre os cortes analisados foi utilizado ANOVA. RESULTADOS: Uma menor proporção de saturados ($37,5 \pm 3,6\%$; $P<0,001$) e maior proporção de poliinsaturados ($20,5 \pm 3,5\%$; $P<0,0001$) foram encontradas na carne de frango em relação à carne de gado ($52,8 \pm 2,12$ e $3,0 \pm 0,5\%$). Poliinsaturados da família n-3 de cadeia longa (EPA e DHA) foram observados somente na carne escura de frango (23 ± 9 and 16 ± 9 mg/100g, respectivamente) enquanto que quantidades desprezíveis (menos de $0,1$ mg/100g) destes ácidos graxos foram observados nos cortes de carne de gado. A quantidade de ácidos graxos gama- e alfa-linolênico no biceps femoris ($39/22$ mg/100g) foram maiores do que na carne escura de frango ($2/23$ mg/100g).

Diferenças foram observadas entre a composição das carnes experimentais e as reportadas na USDA Handbook, principalmente para as carnes de gado: o conteúdo de lipídios totais principalmente os ácidos graxos insaturados (mono- e poliinsaturados) foram menores do que os descritos na USDA Handbook (26,3, 48,7 e 28,7%, respectivamente) para os cortes de gado.

Conclusão

A carne de frango analisada apresenta um perfil de ácidos graxos mais favorável, apesar do conteúdo de colesterol, para os níveis de colesterol séricos do que os cortes de gado. Além disto, as diferenças observadas entre os nossos dados e os descritos na USDA Handbook reforçam a importância da construção de tabelas regionais de composição de alimentos.

AUTORA: LEILA CRISTINA PEDROSO DE PAULA
TÍTULO: ANÁLISE DA ACURÁCIA DO TESTE DE ESTÍMULO DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO COM CLONIDINA NO DIAGNÓSTICO DA DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BAIXA ESTATURA
ORIENTADOR: PROF. DR. MAURO ANTONIO CZEPIELEWSKI
DATA DA DEFESA: 08/04/2002
LOCAL: AUDITÓRIO DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

O diagnóstico da deficiência de hormônio de crescimento (DefGH) se fundamenta em diversos critérios, dentre os quais os testes de estímulo do GH, cujos resultados são controversos. Neste trabalho avaliamos prospectivamente 357 crianças com baixa estatura das quais 160 participaram da análise final por preencherem os critérios de inclusão: estatura abaixo do 3o percentil; nenhuma evidência clínica ou laboratorial de doença crônica ou síndrome genética e avaliação da velocidade de crescimento (VC) por um período mínimo de 6 meses. Após avaliação clínica e laboratorial inicial realizamos teste de estímulo do GH com clonidina (GH CLO) e dosagem do GH por ensaio quimioluminiscente (Imulite-DPC). Os pacientes foram submetidos ao GH CLO sem "priming" com esteróides sexuais e/ou com "priming" com estrógenos conjugados na dose 1,25 mg/m² de superfície corporal VO por 5 dias, em meninas, ou cipionato de testosterona 50 mg intramuscular 2 e 7 dias antes do teste, em meninos. Diagnosticou-se deficiência de GH em 32/357 (8,9%), considerando como diagnóstico um conjunto de fatores além dos critérios de inclusão: VC abaixo do percentil 25; atraso de idade óssea; estatura abaixo do canal de crescimento relacionado à altura alvo, presença de fatores de risco como doença hipotálamo-hipofisária; valor do pico

de resposta do GH abaixo de 10 ng/ml a pelo menos dois estímulos como clonidina e insulina; testes hormonais para avaliar os demais hormônios hipofisários e alteração de exame de imagem da região hipotálamo-hipofisária. O valor do pico de GH diferiu estatisticamente ($p < 0,001$) entre os grupos com e sem "priming", assim como no grupo diagnosticado com DefGH e aquele com baixa estatura variante da normalidade ($p < 0,001$). Construindo-se uma curva ROC considerando os picos de GH-CLO obteve-se uma taxa de 46,8% de falsos positivos com pico ≥ 10 ng/ml e maior acurácia com ponto de corte de 4 ng/ml para os testes sem e com "priming". Foi realizada uma Análise Discriminante com o objetivo de reagrupar, objetiva e estatisticamente, os pacientes entre deficientes de GH ou não. Utilizando a nova classificação como padrão ouro, foram refeitas as curvas ROC, obtendo-se o mesmo resultado. Apesar de não modificar o ponto de corte da curva ROC o "priming" amplificou a resposta do GH nos pacientes com BE variante da normalidade ($p < 0,001$). O pico de resposta do teste ocorreu predominantemente nos tempos 60, 90 e 120 minutos, sendo maior em pacientes nos estágios puberais III, IV e V ($p = 0,047$). Assim os dados apresentados demonstram que deve ser reavaliado o ponto de corte empiricamente estabelecido para o diagnóstico de deficiência de GH, sugerindo-se o valor de 4 ng/ml, com a metodologia empregada.

AUTORA: MAGDA SUSANA PERASSOLO
TÍTULO: COMPOSIÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS SÉRICOS EM PACIENTES COM DIABETE MELITO TIPO 2 E MICROALBUMINÚRIA
ORIENTADOR: PROF. DR. JORGE LUIZ GROSS
DATA DA DEFESA: 08/11/2002
LOCAL: AUDITÓRIO DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

A hipercolesterolemia é um importante fator de risco para o desenvolvimento da nefropatia diabética em pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2). Têm sido descritas alterações na composição dos ácidos graxos (aumento na proporção de ácidos graxos saturados e monoinsaturados e redução da família n-6) em pacientes com DM2 e hiperlipidemia. No entanto, a composição de ácidos graxos nas lipoproteínas de pacientes DM2, particularmente naqueles com microalbuminúria, não é conhecida. O objetivo deste trabalho foi analisar a composição dos ácidos graxos séricos nas frações fosfolipídicas, triglicéridicas e ésteres de colesterol, e o perfil lipídico sérico de pacientes DM2 micro- e normoalbuminúricos. Foi realizado um estudo caso-controle com 72 pacientes DM2: 37 normoalbuminúricos (excreção urinária de albumina [EUA] < 20 mg/min:

imunoturbidimetria) e 35 microalbuminúricos (EUA entre 20 e 200mg/min). Os pacientes receberam orientação nutricional de acordo com as recomendações da Associação Americana de Diabete e foram acompanhados por 4 semanas. Após este período foi analisada a composição dos ácidos graxos nas frações fosfolipídeo, triglicérido e ésteres de colesterol, determinada por cromatografia gasosa. O colesterol total e triglicéridos séricos foram dosados por método enzimático colorimétrico; o colesterol HDL e frações HDL2 e HDL3 por dupla precipitação com heparina, MnCl₂ e sulfato de dextran; a apolipoproteína B por imunoturbidimetria; e o colesterol LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald. A aderência à orientação da dieta foi avaliada por registro alimentar com pesagem de alimentos e dosagem de uréia urinária de 24h (método cinético) para cálculo da ingestão protéica. Nos pacientes microalbuminúricos, a proporção de ácidos graxos poliinsaturados na fração triglicérido ($24,8 \pm 11,0\%$) foi menor do que nos pacientes normoalbuminúricos ($34,1 \pm 11,3\%$; $P = 0,001$), principalmente na família n-6 ($21,7 \pm 10,5$ vs. $31,4 \pm 11,5\%$; $P < 0,001$). Pacientes com microalbuminúria também apresentaram níveis maiores de ácidos graxos saturados na fração triglicérido ($43,4 \pm 18,0\%$, vs. $34,7 \pm 13,1\%$; $P = 0,022$). Feita a regressão logística múltipla, somente a proporção de ácidos graxos poliinsaturados na fração triglicérido permaneceu significativa quando associada com microalbuminúria (OR = 0,92; 95% IC = 0,85-0,98; $P = 0,019$). Na fração ésteres de colesterol, os pacientes microalbuminúricos apresentaram menor proporção de ácidos graxos poliinsaturados n-3 ($3,44 \pm 3,39\%$ vs. $5,98 \pm 6,56\%$; $P = 0,044$). Não se observou diferença na composição de ácidos graxos na fração fosfolipídeo entre os dois grupos de pacientes. Os níveis de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos e apolipoproteína B não foram diferentes entre os pacientes normo- e microalbuminúricos. Pacientes com DM2 e microalbuminúria apresentam níveis menores de ácidos graxos poliinsaturados, principalmente na família n-6 na fração triglicérido. Esta associação pode representar um fator de risco para a doença cardiovascular e pode contribuir para a progressão da nefropatia diabética.

AUTOR: RODRIGO CERICATTO
TÍTULO: EXPRESSÃO GÊNICA DO RECEPTOR ESTROGÊNICO-A, BCL-2 E C-MYC EM FIBROADENOMAS E NO TECIDO MAMÁRIO NORMAL CIRCUNJACENTE
ORIENTADORA: PROFA. DRA. POLI MARA SPRITZER
DATA DA DEFESA: 23/01/2003
LOCAL: AUDITÓRIO DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Objetivo

O objetivo deste estudo foi avaliar a expressão gênica do receptor estrogênico alfa (ER- α), bcl-2 e c-myc entre

fibroadenomas e o tecido mamário normal circunjacente a esse nódulos, além da influência de características hormonais e reprodutivas sobre esses tecidos.

Pacientes e Métodos: Cinquenta e sete mulheres, pré-menopáusicas (14 aos 49 anos), oriundas do Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foram incluídas no estudo, durante o ano de 2001. Todas as pacientes foram submetidas à exérese cirúrgica de nódulos mamários sugestivos de fibroadenomas. No dia da cirurgia, amostra sanguínea de cada paciente foi coletada para dosagem da progesterona sérica, bem como fragmentos do nódulo e do tecido mamário circunjacente. As amostras teciduais eram imediatamente congeladas em nitrogênio líquido, para posterior extração do seu RNA pelo método de guanidina-tiocianato-fenol-clorofórmio. Após amplificação do DNAc foram realizados os experimentos de RT-PCR (reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa), para determinação dos níveis de RNAm do receptor estrogênico alfa, bcl-2 e c-myc entre os pares tecido mamário normal-fibroadenoma. Os antecedentes reprodutivos e as datas das três últimas menstruações também foram avaliados. Em função da fase do ciclo menstrual as pacientes foram divididas em 3 grupos: fase folicular, fase lútea e usuárias de contraceptivos hormonais orais.

Resultados

Das 57 pacientes selecionadas, 32 tiveram suas amostras avaliadas quanto à expressão gênica. Quatorze pacientes foram excluídas devido à baixa qualidade do RNA extraído, 6 por laudo histopatológico diferente de fibroadenoma e 5 devido à discordância entre a fase do ciclo calculada e a concentração da progesterona sérica. A idade média das pacientes foi de 25,9 anos e o diâmetro médio dos nódulos foi de 2,84 cm. Os fibroadenomas apresentaram níveis superiores do RNAm do ER- α ($P = 0,012$, teste t pareado) e do bcl-2 ($P = 0,001$, teste t pareado) em relação ao tecido mamário normal circunjacente, enquanto o c-myc apresentou expressão semelhante entre os pares. Os níveis do RNAm do ER- α foram superiores nas pacientes na fase folicular em relação às usuárias de pílula anticoncepcional e aos grupos de tecido mamário normal ($P=0,003$, Anova de uma via, teste de Duncan). Os níveis de RNAm do bcl-2 foram superiores nos fibroadenomas de pacientes na fase lútea, em relação aos grupos de tecido mamário normal ($P=0,007$, Anova de uma via, teste de Duncan). A expressão gênica do c-myc não diferiu conforme a fase do ciclo menstrual, mas foi superior nas pacientes com fibroadenomas com diâmetro ≥ 3 cm ($P = 0,015$). Uma correlação positiva entre os níveis do RNAm do c-myc e o diâmetro dos fibroadenomas também foi identificada ($r = 0,536$; $P=0,007$). As pacientes núlparas apresentaram nódulo com diâmetro médio superior em relação às múltiparas (3,2 cm X 2,2 cm; $P = 0,008$), bem como níveis de RNAm c-myc superiores ($P=0,04$).

Conclusões

Os fibroadenomas apresentaram expressão gênica do ER- α e bcl-2 superior em relação ao tecido mamário normal, e influência do ciclo menstrual (ER- α), confirmando a dependência hormonal destes tumores benignos. Pela técnica de RT-PCR não detectamos diferenças nas expressões gênicas no tecido mamário normal, em função do ciclo menstrual. A expressão do c-myc nos fibroadenomas esteve associada aos nódulos maiores e às pacientes nulíparas/jovens. A tendência de estabilização ou regressão das dimensões dos fibroadenomas com o tempo pode estar associada à diferenciação dos fibroadenomas (efeitos hormonais e reprodutivos) e conseqüente menor expressão do c-myc.

AUTORA: MARIA CRISTINA BOELTER
 TÍTULO: FATORES GENÉTICOS E NÃO GENÉTICOS EM FORMAS AVANÇADAS DE RETINOPATIA DIABÉTICA EM PACIENTES COM DIABETE MELITO TIPO 2
 ORIENTADORA: PROFA. DRA. MIRELA JOBIM DE AZEVEDO
 DATA DA DEFESA: 01/11/2002
 LOCAL: AUDITÓRIO DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Introduções

A retinopatia diabética (RD) é a principal causa de novos casos de cegueira entre norte-americanos em idade produtiva. Existe uma associação entre RD e as outras complicações microvasculares do diabetes melito. A associação da RD com a fase inicial da nefropatia, a microalbuminúria, não está esclarecida em pacientes com diabetes melito (DM) tipo 2. Polimorfismos de genes (ENNP1; FABP2) relacionados à resistência insulínica, entre outros, poderiam estar associados à RD.

Objetivo

O objetivo deste estudo foi avaliar fatores genéticos e não genéticos associados à RD avançada em pacientes com DM tipo 2.

Métodos

Neste estudo caso-controle foram incluídos pacientes DM tipo 2 submetidos à avaliação clínica, laboratorial e oftalmológica. Foi realizada oftalmoscopia binocular indireta sob midríase e obtidas retinografias coloridas em 7 campos padronizados. Foram classificados como casos de pacientes portadores de RD avançada (formas graves de RD não proliferativa e RD proliferativa) e como controles os pacientes sem RD avançada (fundoscopia normal, e outras formas de RD). Foram estudados os polimorfismos

K121Q do gene ENNP1 e A54T do gene FABP2. Na análise estatística foram utilizados testes paramétricos e não paramétricos conforme indicado. Foi realizada análise de regressão logística múltipla para avaliar fatores associados à RD avançada. O nível de significância adotado foi de 0,05%.

Resultados

Foram avaliados 240 pacientes com DM tipo 2 com $60,6 \pm 8,4$ anos de idade e duração conhecida de DM de $14,4 \pm 8,4$ anos. Destes, 67 pacientes (27,9%) apresentavam RD avançada. Os pacientes com RD avançada apresentaram maior duração conhecida de DM ($18,1 \pm 8,1$ vs. $12,9 \pm 8,2$ anos; $P < 0,001$), menor índice de massa corporal (IMC) ($27,5 \pm 4,2$ vs. $29,0 \pm 9,6$ kg/m²; $P = 0,019$), além de uso de insulina mais freqüente (70,8% vs 35,3%; $P < 0,001$) e presença de nefropatia diabética (81,1% vs 34,8%; $P < 0,001$) quando comparados com os pacientes sem RD avançada. Na avaliação laboratorial os pacientes com RD avançada apresentaram valores mais elevados de creatinina sérica [1,4 (0,6-13,6) vs 0,8 (0,5-17,9) mg/dl; $P < 0,001$] e de albuminúria [135,0 (3,6-1816,0) vs 11,3 (1,5-5105,0) mg/min; $P < 0,001$] quando comparados com pacientes sem RD avançada. A distribuição dos genótipos dos polimorfismos do ENNP1 e FABP2 não foi diferente entre os grupos. A análise de regressão logística múltipla demonstrou que a presença de nefropatia (OR=6,59; IC95%: 3,01-14,41; $P < 0,001$) e o uso de insulina (OR=3,47; IC95%: 1,60-7,50; $P = 0,002$) foram os fatores associados à RD avançada, ajustados para a duração de DM, presença de hipertensão arterial, glicohemoglobina e IMC. Quando na análise foram incluídos apenas pacientes normoalbuminúricos e microalbuminúricos, a microalbuminúria (OR=3,8; IC95%: 1,38-10,47; $P = 0,010$), o uso de insulina (OR=5,04; IC95%: 1,67-15,21; $P = 0,004$), a duração do DM (OR=1,06 IC95%: 1,00-1,13; $P = 0,048$) e a glicohemoglobina (OR=1,35; IC95%: 1,02-1,79; $P = 0,034$) foram os fatores associados à RD avançada, ajustados para a presença de hipertensão arterial e IMC.

Conclusão

Pacientes com DM tipo 2 portadores de formas avançadas de RD apresentam mais freqüentemente envolvimento renal pelo DM, incluindo o estágio de microalbuminúria. Uma avaliação renal com medida de albuminúria deve ser incorporada como avaliação de rotina nestes pacientes.

Normas para publicação

A Revista HCPA publica trabalhos na área biomédica. Os artigos enviados para avaliação pelo Conselho Editorial poderão ser submetidos em português, inglês ou espanhol. Todos os artigos serão avaliados pelo Conselho Editorial, com base no parecer de dois revisores.

Informações sobre submissão de artigos e cópias das normas para publicação podem ser solicitadas ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação no seguinte endereço: Revista HCPA, Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tipos de colaboração

Editoriais. Esta seção inclui o editorial de apresentação da Revista, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na Revista.

Artigos originais. São contribuições novas ao campo de conhecimento, apresentadas de forma a possibilitar a avaliação crítica e global e a replicação por outros investigadores. Os artigos originais podem descrever trabalhos observacionais ou experimentais, prospectivos ou retrospectivos, descritivos ou analíticos. Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 20 laudas.

Comunicações. Descrevem trabalhos observacionais ou experimentais em andamento, ou seja, os dados apresentados não são conclusivos. As comunicações não devem exceder 15 laudas.

Artigos especiais. Esses artigos serão solicitados pelo Conselho Editorial e versarão sobre temas atuais ou de interesse permanente, abrangendo políticas de saúde, ensino, pesquisa, extensão universitária e exercício

profissional. Também serão considerados nesta categoria artigos clínicos que expressem experiência de grupos ou opinião pessoal de relevância e profundidade, além de artigos de atualização sobre as mais variadas áreas abrangidas pela linha de divulgação científica e tecnológica da Revista. Os artigos especiais não devem ter mais de 25 laudas.

Relatos de casos. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve se limitar a fatos pertinentes aos casos. Relatos de um caso único não devem exceder três laudas, conter até duas ilustrações e ter menos de 15 referências bem selecionadas, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

Sessões anátomo-clínicas. Esta seção publicará uma seleção de assuntos relevantes de sessões anátomo-clínicas previamente apresentadas no HCPA.

Cartas ao Editor. Correspondência dirigida ao Editor sobre artigos previamente publicados ou sobre temas de interesse relacionados à linha editorial da Revista. Não devem exceder duas laudas.

Instruções para os autores

A Revista HCPA adota o estilo Vancouver para publicação de artigos (conforme Can Med Assoc J 1997;156(2):270-7). As instruções relativas ao estilo Vancouver também estão disponíveis no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Além disso, detalhes sobre o estilo Vancouver são descritos mais adiante.

Submissão dos trabalhos

Os autores deverão submeter três cópias da colaboração, juntamente com uma carta de apresentação do artigo dirigida ao Editor e uma cópia preenchida da Lista de Itens para Conferência da Revista HCPA, que pode ser encontrada ao final das Instruções para os Autores. Só serão considerados para publicação artigos experimentais que documentarem a aprovação pelo Comitê de Ética da instituição na qual o estudo foi desenvolvido. Os artigos deverão ser submetidos em laudas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm. O texto deverá ser datilografado em espaço duplo, na fonte Arial 11. Todas as páginas devem ser numeradas, começando pela página de rosto.

A Revista aceitará para avaliação artigos em português, inglês ou espanhol. Colaborações deverão ser enviadas para o seguinte endereço:

Revista HCPA
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
CEP 90035-003
Porto Alegre, RS, Brasil.
Todos os artigos serão avaliados por pelo menos dois revisores. Quando os revisores sugerirem modificações, os artigos serão reavaliados pelo Conselho Editorial depois da inclusão das modificações sugeridas. Quando um artigo for aceito para publicação o Conselho Editorial requisitará aos autores o envio de uma cópia em disquete (3½ polegadas) da versão final do artigo em Word. O texto em versão eletrônica deverá ser digitado sem formatação (sem estilos), alinhado à esquerda e sem separação de sílabas. O disquete deve ser identificado com data, nome e telefone do autor responsável e título abreviado do artigo.

Direitos autorais

Os autores cederão à Revista HCPA os direitos autorais das colaborações aceitas para publicação. Os autores poderão utilizar os mesmos resultados em outras publicações desde que indiquem claramente a Revista como o local da publicação original. Uma cláusula prevendo a cessão dos direitos está incluída na Lista de Itens para Conferência da Revista HCPA, que deverá ser assinada por todos os autores e enviada juntamente com as quatro cópias da colaboração submetidas para avaliação pelo Conselho Editorial.

Página de rosto

As colaborações submetidas à Revista HCPA devem incluir uma página de rosto contendo as seguintes informações: TÍTULO da colaboração, em português e em inglês (ou em espanhol e em inglês). NOME completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a qual pertencem. Até CINCO unitermos com tradução para o inglês. Sempre que possível, os autores devem utilizar termos conforme os tópicos listados pelo Index Medicus (MeSH - Medical Subject Headings). ENDEREÇO completo, telefone e correio eletrônico do autor responsável pela correspondência.

Resumo

Os artigos originais e as comunicações devem conter obrigatoriamente um resumo estruturado, com tradução para o inglês. Portanto, o resumo deve explicitar os objetivos, métodos, resultados e conclusões e deve dar ao leitor uma descrição exata do conteúdo do artigo. Os artigos de revisão e outras colaborações deverão apresentar resumos descritivos dos conteúdos abordados, de até 200 palavras, com tradução para o inglês.

Corpo do artigo

Os artigos originais e comunicações devem seguir o formato "IMRAD", ou seja, Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões). A introdução deve incluir o objetivo do trabalho, sua importância, a revisão da literatura pertinente e o desenvolvimento do assunto. A seção de Materiais e Métodos deve descrever as técnicas, estatísticas e outras formas de análise empregadas, de forma

que seja possível a outros autores a repetição do experimento descrito. Os Resultados devem apresentar simplesmente, sem avaliações, os dados obtidos a partir dos experimentos descritos em Materiais e Métodos. Na Discussão, os autores comentarão os resultados e sua relação com dados da literatura revisada e delinearão suas conclusões (a não ser em artigos em que as conclusões são apresentadas separadamente). Os aspectos novos e originais apresentados pelo artigo devem ser enfatizados. Os dados apresentados em sessões anteriores, como Introdução ou Resultados, não devem ser repetidos em detalhe na Discussão.

Agradecimentos

Uma nota de agradecimentos deve ser incluída no final do texto sempre que relevante, por exemplo, no caso de financiamento por alguma instituição específica. Pessoas que contribuíram para a pesquisa e para o artigo, mas cuja contribuição não justifica inclusão na lista de autores, devem ser mencionadas nesta seção.

Referências bibliográficas

As referências bibliográficas devem ser usadas para identificar a fonte de conceitos, métodos e técnicas derivadas de pesquisas, estudos ou experiências anteriores já publicadas; para embasar fatos e opiniões expressadas pelos autores; e para servir como guia para os leitores interessados em conhecer mais sobre pontos específicos descritos no artigo. As referências devem ser listadas de acordo com a ordem de citação no texto. Dentro do texto, as citações deverão ser indicadas entre

parênteses: "Vários autores (1, 4, 7) observaram...". As referências que aparecem pela primeira vez em tabelas e figuras devem ser numeradas na seqüência das referências citadas na parte do texto onde a tabela ou a figura aparecem pela primeira vez. A seguir serão exemplificados os formatos para os diversos tipos de citação.

Artigos de periódicos

Artigo padrão

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3. Se o artigo tiver mais de seis autores, apenas os três primeiros nomes serão listados, seguidos de "et al.": Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

Organização como autor do artigo

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

Artigos sem autor

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

Volume com suplemento

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

Número com suplemento

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

Cartas ou outros tipos especiais de artigos

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. *Lancet* 1996;347:1337.

Livros e outras monografias

Autor pessoal

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Editor ou compiladores como autor

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Capítulo de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. Pp. 465-78.

Anais de congresso

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Artigo apresentado em congresso

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Tese ou dissertação

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertação]. St Louis (MO): Washington Univ; 1995.

Outros tipos de materiais

Artigos de jornal

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col 5).

Audiovisuais

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassete]. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

Artigos ou livros no prelo

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. No prelo 1996.

Material eletrônico

Artigo de periódico em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [série online] 1995 Jan-Mar [citado 1996 Jun 5]; 1(1):[24 telas]. Disponível de: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Monografia eletrônica

CDI, clinical dermatology illustrated [monografia em CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Tabelas

As tabelas e quadros devem ser apresentados em folhas separadas e numerados consecutivamente com números arábicos (tabela 1, tabela 2, etc.). Todas as tabelas devem ser referidas no texto. Abreviaturas devem ser explicadas em notas, no final das tabelas. As notas devem ser indicadas com letras sobrescritas.

Figuras

Devem ser apresentados, em folhas separadas, com suas legendas, em desenho a nanquim, impressão a laser de computador, ou em fotografias que permitam boa reprodução gráfica. As figuras devem ser referidas no texto e numerados consecutivamente com números arábicos (figura 1, figura 2, etc.).

Abreviaturas

O uso de abreviaturas deve ser mínimo, porém, sempre que utilizadas, as abreviaturas devem ser introduzidas imediatamente depois do termo a ser abreviado quando este aparecer pela primeira vez no

texto. Em tabelas e figuras, todas as abreviaturas devem ser definidas na legenda. O título não deve conter abreviaturas.

Experiências com seres humanos e animais

Trabalhos submetidos para avaliação pelo Conselho Editorial da Revista HCPA devem seguir os princípios relativos a experimentos com seres humanos e animais delineados nos seguintes documentos: Declaration of Helsinki; e Guiding Principles in the Care and Use of Animals

(DHEW Publication, NIH, 80-23). Além destes documentos internacionais, deverão ser seguidas as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e as resoluções normativas sobre pesquisa do HCPA.

A compilação destas normas foi baseada em: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Can Med Assoc J 1997;156(2):270-7.

LISTA DE ITENS PARA CONFERÊNCIA

Leia com cuidado as Normas para Publicação antes de completar a lista. Esta lista deve ser anexada ao artigo original e à versão revisada.

Nome do autor que recebe correspondência:

Data:

Telefone:

Fax/email:

PÁGINA DE ROSTO

- Título da colaboração;
- Nome completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a que pertencem;
- Endereço completo, telefone e correio eletrônico do autor que recebe as correspondências.

CORPO DO ARTIGO

- Resumos em português e inglês;
- Unitermos em português e inglês;
- Tabelas numeradas com números arábicos. Todas as abreviaturas foram explicadas em notas no final das tabelas e indicadas por letras sobrescritas;
- Figuras numeradas com números arábicos;
- O texto inclui todas as divisões principais: Introdução,

Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões);

- Nenhuma abreviatura está sendo utilizada no título;
- No texto, termos abreviados são escritos por extenso na primeira vez em que aparecem, seguidos da abreviatura entre parênteses. As mesmas abreviaturas são usadas consistentemente em todo o texto, tabelas e figuras;
- Pacientes são identificados por números, não por iniciais.

REFERÊNCIAS

- Todas as referências são indicadas no texto em números arábicos, na ordem em que aparecem, entre parênteses;
- As referências foram conferidas e formatadas cuidadosamente. Os títulos de

periódicos foram abreviados conforme o Index Medicus;

- O nome de todos os autores foi listado em cada uma das referências. Quando há mais de seis autores, os três primeiros nomes foram citados, seguidos de *et al.*

FORMATO GERAL

- O manuscrito está datilografado em espaço duplo, em folhas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm;
- Três cópias do texto, tabelas e figuras estão sendo enviadas à *Revista HCPA*;
- Esta lista foi preenchida, assinada por todos os autores e será enviada juntamente com as três cópias do texto e uma carta de apresentação dirigida ao Editor.

DIREITOS AUTORAIS

Ao assinar este formulário, os autores estarão cedendo os direitos autorais do artigo para a *Revista HCPA*. A republicação ou publicação resumida deste artigo é permitida desde que a *Revista* seja citada, em nota de rodapé, como fonte original de publicação. No espaço abaixo, o nome de todos os autores deve constar de forma legível. Cada autor deverá assinar e datar este formulário.

Guidelines for Manuscript Submission

Revista HCPA publishes works in the biomedical area. Manuscripts submitted for evaluation by the Editorial Board are accepted in Portuguese, English, or Spanish. All manuscripts will be evaluated by the Editorial Board, based on reviews by two referees.

Information regarding submission and copies of the Guidelines for Manuscript Submission can be obtained from Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

Contents of the Journal

Editorial. This section includes the Editor's comments regarding the contents of each issue, as well as the opinion of invited contributors regarding current topics or articles published in *Revista HCPA*.

Original articles. These are reports of original research presented so as to allow critical evaluation and duplication by other researchers. Articles submitted to this section can be observational, experimental, prospective or retrospective, descriptive or analytic. Manuscripts should not be longer than 20 pages.

Communications. Reports of preliminary results derived from ongoing observational or experimental research can be submitted to this section. Manuscripts should not be longer than 15 pages.

Special articles. These will be requested by the Editorial Board from invited contributors. Special articles cover current topics or topics of permanent interest, including health policies, teaching, research, extra-curricular activities, and professional issues; also, clinical papers that express the experience of a group of professionals or the personal opinion of recognized

professionals; and state-of-the-art reports on various fields. Special articles are not to exceed 25 pages.

Case studies. These describe new or unusual findings, or new insights regarding specific problems. Case studies must be succinct and are limited to a description of the facts observed. These contributions should not be longer than three pages, with a maximum of two illustrations and 15 references. Case studies are not a review of literature.

Grand rounds. This section will bring a selection of relevant topics previously presented in Grand Rounds at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Letters to the Editor. Letters regarding previously published papers or topics of interest. Not to exceed two pages.

Preparation of manuscripts

Manuscripts submitted to *Revista HCPA* should follow the Vancouver style (see *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7). The Vancouver Group uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals can also be obtained at the Graduate and Research Group (GPPG) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Relevant details regarding this style are described in these guidelines.

Submission

Authors will send three copies of the manuscript along with a covering letter addressed to the Editor and a completed checklist. A copy of the checklist can be found after these instructions. Experimental papers will only be considered if authors include a copy of the written approval by the Ethics Committee of the institution in which the study was carried out. Manuscripts should be typed double-spaced, with 1 in (2.5 cm) margins, on A4 (21 x 29.7 cm) paper. All pages must be numbered, beginning with the face page. If possible, authors should use Arial size 11 font. Articles can be submitted in Portuguese, English, or Spanish. Collaborations should be mailed to:

Revista HCPA
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
Largo Eduardo Zaccaro Faraco
CEP 90035-003 Porto Alegre, RS, Brazil

All articles will be reviewed by two referees. Articles sent back to the authors for additions will be re-evaluated by the Editorial Board prior to acceptance. After acceptance, the Editorial Board will request an electronic copy of the article. This should be sent in a 3½ inch diskette. Text should be typed in Word for Windows, minimally formatted, aligned at left, without word

separation. Diskettes should be labeled with date, name and telephone number of the corresponding author and abbreviated title.

Copyright

The copyright of articles published in Revista HCPA will be held by the journal. A copy of the checklist, signed by all authors, must be attached to all submissions. Authors can use the same results in collaborations submitted to other publications, provided that a footnote on the title page of the secondary version acknowledges that the paper has been published in whole or in part and states the primary reference.

Face page

Manuscripts submitted to Revista HCPA must include a face page with the following information:
TITLE;
FULL name of all authors with credentials and institution of affiliation;
Up to FIVE key words in English and Portuguese; the medical subject headings (MeSH) list of Index Medicus should be used. If suitable MeSH headings are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used.
Complete ADDRESS, telephone number, and email of the corresponding author.

Abstract

Original articles and communications must include a structured abstract, i.e., the abstract should describe objectives, methods, results, and conclusions, thus enabling readers to determine the relevance of the content of the article. Special articles and other collaborations must include descriptive abstracts of up to 200 words. Abstracts must be submitted in English and Portuguese.

Body of the article

Original articles and communications must be organized according to the "IMRAD" format: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion.

The introduction must state the objectives of the study being described and its importance; also, a review of relevant literature and the development of the topic must be presented in the Introduction.

In Materials and Methods, authors should describe in detail procedures, statistics, and other forms of analysis employed, so as to allow duplication of the experiment being described by other authors.

Results must present, without comments, the data obtained following the experiments described in Materials and Methods.

In the Discussion, authors will comment on the results and the relationship with data from the review of literature. Conclusions will be described in this section (unless authors include a separate Conclusions section). New and original aspects presented in the article should be emphasized. Data presented in previous sections such as Introduction and Results should not be repeated exhaustively in the Discussion.

Acknowledgments

These should be included at the end of the manuscript if relevant, e.g., to acknowledge financial support. Persons who have contributed intellectually to the work but whose contributions do not justify authorship should be named in this section.

References

References should be included to identify the source of concepts, methods, and technical procedures previously described and published; to base facts and opinions; and to guide readers interested in

learning more about specific points mentioned in the article. References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Inside the text, references will appear in parentheses: "As several authors (1, 4, 7) have noted...." References which appear for the first time in tables or figures must be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure. Examples of different types of references are shown below:

Articles in journal

Standard journal article

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

If the article has more than six authors, the first three names should be cited followed by "et al.": Parkin DM, Clayton D, Black RJ, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

Organization as author:

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

No author given

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

Volume with supplement

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

Issue with supplement

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

Letters and other special articles

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996;347:1337.

Books and other monographs**Personal author(s)**

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Editor(s), compiler(s) as author(s)

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Chapter in a book

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. Pp. 465-78.

Conference proceedings

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Conference paper

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Dissertation

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St Louis (MO): Washington Univ; 1995.

Other published materials**Newspaper article**

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col 5).

Audiovisual material

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

Forthcoming publications

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.

Electronic material**Journal article in electronic format**

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Monograph in electronic format

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Tables

Tables should be typed on separate pages and numbered

consecutively using Arabic numerals (table 1, table 2, etc.). All tables must be mentioned in the text. Abbreviations should be explained in footnotes at the end of the table. For footnotes, use superscript letters.

Figures

Should be submitted with their legends on separate pages. Figures should be professionally drawn or printed on a laser printer. All figures must be cited in the text and numbered consecutively using Arabic numerals (figure 1, figure 2, etc.).

Abbreviations

Abbreviations should be avoided. However, if used, they should be introduced in parentheses immediately after the term they stand for, when it appears in the text for the first time. The title should not contain abbreviations. In tables and figures, all abbreviations should be defined in footnotes or in the legend.

Human and animal experiments

Authors should follow the Declaration of Helsinki and the Guiding Principles in the Care and Use of Animals (DHEW Publication, NIH, 80-23). The editors have the right not to accept papers if the principles described in these documents are not respected.

Compilation of these guidelines was based on: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7.

CHECKLIST

Please read the guidelines for manuscript submission before completing this list. Attach the completed list to the original manuscript and to the revised version.

Corresponding author:

Date:

Telephone:

Fax/email:

FACE PAGE

- Title of the article;
- Full names of all authors, with credentials and institutional affiliation;
- Full address, telephone and email of corresponding author.

BODY OF THE ARTICLE

- Abstract and key-words in English and Portuguese;
- Tables are numbered with Arabic numerals. All abbreviations have been explained in notes at the end of the table and indicated with superscript letters;
- Figures are numbered with Arabic numerals;
- The text is organized according to the IMRAD style;

- There are no abbreviations in the title or summary;
- In the text, terms to be abbreviated are written out the first time they appear, followed by abbreviation in parentheses. The same abbreviations are used consistently throughout the article, and in the tables and figures;
- Patients are identified by numbers, not by initials.

REFERENCES

- All citations are indicated in the text with Arabic numerals, in order of appearance;
- References were checked and carefully formatted. Titles of

journals were abbreviated according to the Index Medicus;

- The names of all authors were listed in each reference. When there are more than six authors, the six three names have been listed, followed by *et al.*

GENERAL FORMAT

- The manuscript is typed double-spaced on A4 (21 x 29.7 cm) pages with 2.5 cm margins;
- Three copies of the text, tables and figures are being sent to *Revista HCPA*;
- This list was completed and signed by all authors, and will be included with the copies of the manuscript and a covering letter addressed to the Editor.

COPYRIGHT

When signing this form authors will be transferring copyrights to *Revista HCPA*. Authors are allowed to resubmit or submit a condensed version of this same article to other publications, provided that a footnote on the title page of the secondary version acknowledges that the paper has been published previously and states the primary reference. Below, please write the names of all authors. Each author must sign and date this form.

ÍNDICE REMISSIVO 2002

ÍNDICE DE ASSUNTO

REVISTA HCPA V. 22, Nº 1

5-aminolevulinato sintetase p. 16
Asma p. 9
Bronquite crônica p. 9
Comitê de ética em pesquisa p. 50
Convulsão p. 33
Criança p. 5, 33
Dispnéia p. 46
Doença crônica p. 9, 42
Encefalite p. 5
Enfisema pulmonar p. 9
Epilepsia p. 33
Estado nutricional p. 9
Heme p. 16
Hipoventilação p. 42
Implementação de plano de saúde p. 25
Insuficiência respiratória p. 42
Leucemia linfocítica aguda p. 46
Parada cardíaca p. 46
Pesquisa p. 50
Pneumopatias p. 9
Política de saúde p. 25
Porfíria p. 16
Prevenção primária p. 33
Púrpura p. 46
Saúde pública p. 25
Síndrome da Apnéia do sono p. 42
Síndrome de Ondine p. 42
Sistema nervoso central p. 5
Sistema nervoso p. 16, 33
Sistema Único de Saúde p. 25
Técnicas de diagnóstico neurológico p. 5
Termos de consentimento p. 50

REVISTA HCPA V. 22, Nº 2

Acalasia esofágica p. 5
Asma p. 11
Custos de tratamento p. 11
Disgenesia gonadal mista p. 31
Displasia congênita de quadril p. 27
Dispnéia p. 39
Doença de Chagas p. 5
Febre p. 39
Fertilização in vitro p. 19
Gônadas p. 31
Gonadoblastoma p. 31
Hemorragia uterina p. 35
Hepatite C p. 19

Imagem por ressonância magnética p. 27
Infertilidade p. 19
Laparoscopia p. 31
Luxação congênita do quadril p. 27
Neoplasias do colo uterino p. 35
Pneumonia bacteriana p. 39
Rabdomiossarcoma alveolar p. 35
Regurgitação gástrica p. 5
Reprodução humana p. 19
Ressonância magnética nuclear p. 27
Sarcoma p. 35
Serviços médicos de emergência p. 11
Tosse p. 39
Transtornos de deglutição p. 5
Tuberculose pulmonar p. 39

REVISTA HCPA V. 22, Nº 3

Aberrações cromossômicas p. 32
Adenoma p. 29
Análise e desempenho de tarefa p. 09
Aneurisma dissecante p. 34
Carcinoma hepatocelular p. 22
Cesárea p. 05
Cirrose hepática p. 22
Cooperação do paciente p. 14
Curativos biológicos p. 09
Elementos do DNA transponíveis p. 32
Estimulação elétrica p. 18
Faculdade de Medicina p. 03
Febre p. 34
Hepatoma p. 22
Hipertensão p. 34
Incontinência urinária p. 18
Literatura científica p. 03
Mastóide p. 29
Neoplasias hepáticas p. 22
Neoplasias p. 29
Oligúria p. 34
Orelha média p. 29
Parto p. 05
Produção científica p. 03
protótipo p. 09
Queimaduras p. 09
Retardo mental p. 32
Revista HCPA p. 03
Stents p. 09
Terapia por estimulação elétrica p. 18
Tosse p. 34
Translocação (Genética) p. 32
Transtornos mentais p. 14

ÍNDICE DE AUTOR

REVISTA HCPA, Vol. 22 , Nº 1

Barros, Sonja V. p. 5
Cerski, Marcelle p. 46
Clave, Salvador F. p. 25
Cotta Filho, José S. p. 25
Cotta, Rosângela M. M. p. 25
Emanuelli, Tatiana p. 16
Fernandes, Luís Nelson T. p. 42
Francisconi, Carlos Fernando p. 50
Furlanetto, Tania W. p. 46
Goldim, José Roberto p. 50
González, Agustín L. p. 25
Knorst, Marli Maria p. 9
Menna-Barreto, Sérgio S. p. 9
Olhweiler, Lygia p. 5
Onsten, Tor Gunnar Hugo p. 46
Passos, Eduardo P. p. 3
Prauchner, Carlos André p. 16
Putten, Antonio Carlos K. p. 46
Raymundo, Márcia M. p. 50
Real, Enrique Ramon p. 25
Ricós, Jose Antonio D. p. 25
Riesgo, Rudimar dos S. p. 33
Rotta, Newra T. p. 5, 33
Schestatsky, Pedro p. 42
Silva, Alexandre R. p. 5
Silva, Ângela Cristiane da p. 42
Silva, Denise R. p. 9
Silva, Tatiana G. e p. 46
Siqueira, Débora R. p. 9
Stone, Isa p. 5
Suárez-Varela, María M. M. p. 25

REVISTA HCPA, Vol. 22, Nº 2

Appel, Márcia p. 35
Arruda, Crisitna A. p. 5
Barlem, Gabriel G. p. 5
Barros, Sérgio Gabriel S. de p. 5
Biolo, Andréa p. 39
Bremm, Lucas S. p. 27
Breyer, Helenice P. p. 5
Capp, Edison p. 35
Cerski, Marcelle p. 39
Cheinquer, Hugo p. 19

Costa, Daniela G. da p. 5
Costa, Luiz Augusto L. da p. 35
Cunha Filho, João Sabino L. da p. 19, 31
Dalcin, Paulo de T. R. p. 11
Facin, Andrea C. p. 19
Felix, Têmis p. 31
Fernandes, Andréia K. p. 11
Filho, Mario Luiz C. p. 5
Franciscatto, Eduardo p. 11
Freitag, Carmen P. F. p. 5
Freitas, Fernando p. 19, 31
Furlanetto, Tânia Weber p. 39
Giugliani, Camila p. 19
Goldani, Helena A. S. p. 5
Grüber, Antônio Carlos p. 5
Guerin, Yehrar p. 19
Hoffmann, Cristine p. 11
Innocente, Cassiano p. 11
Kang, Suzie p. 11
Klein, Daniel Rodrigo p. 27
Krost, Daniel p. 11
Lompa, Paulo Arlei p. 27
Lopes, Antônio de B. p. 5
Mallmann, Felipe p. 11
Maluf, Sharbel p. 31
Menna Barreto, Sérgio Saldanha p. 39
Monego, Heleusa Ione p. 35
Passos, Eduardo P. p. 19
Passos, Eduardo Pandolfi p. 3, 31
Piovesan, Deise Marcela p. 11
Reis, Ricardo dos p. 35
Rivoire, Waldemar Augusto p. 35
Salazar, Cristiano Caetano p. 19
Silveira, Themis R. da p. 19
Souza, Carlos p. 31
Souza, Carlos Augusto B. de p. 19
Terres, Letícia F. p. 31
Vettori, Daniela p. 31

REVISTA HCPA, Vol. 22, Nº 3

ndrade, Rita Beatriz p. 05
Arruda, Luís p. 32
Barroso, Julia Cristina V. p. 18
Castro, Rodrigo Caprio Leite de p.

ÍNDICE REMISSIVO

- Contini, Verônica p. 32
Cóser, Pedro Luiz p. 29
Deos, Mauro Fernando Silva de p. 05
Dorfman, Luiza p. 32
Duarte, Luciano da Silva p. 09
Faller, Gustavo J. p. 29
Fauri, Marcelo Azevedo p. 05
Furlanetto, Tania W. p. 34
Lavinsky, Luiz p. 29
Malatur, Viviane p. 05
Mallmann, Luís Felipe p. 34
Maluf, Sharbel W. p. 32
Müller, André p. 18
Nectoux Filho, Júlio Lewis p. 09
Passos, Eduardo Pandolfi p. 03
Pereira, Adamastor Humberto p. 09
Pinto, Rinaldo de Angeli p. 05
Pires, Ricardo p. 32
Ramos, José Geraldo L. p. 18
Riegel, Mariluce p. 32
Ruschell, Cristiano p. 29
Sanches, Paulo p. 18
Sanches, Paulo Renato Stefani p. 09
Santos, Ricardo Kotlinsky dos p. 05
Schaeffer, Lírio p. 09
Schöffel, Adriana Carvalhal p. 14
Seligman, Renato p. 34
Severo Jr., Luis Carlos Velho p. 05
Silva, Débora Chaves da p. 05
Tietzmann, Marcos p. 14
Trombetta, Gisele B. p. 32
Volkmer, Vanessa de Freitas p. 05