

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

**PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES NA TOLERÂNCIA À GLICOSE EM
PACIENTES ASMÁTICOS EM USO DE GLICOCORTICÓIDES ATENDIDOS EM
AMBULATÓRIO DE HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM PNEUMOLOGIA DA
REDE PÚBLICA DE SAÚDE EM BELÉM – PARÁ**

**ARINALDO DAS DORES COSTA
CLARISSE CRISTINE DE MOURA SOUSA
GLÁUCIO MACHADO MARTINS**

BELÉM-PARÁ

2006

PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES NA TOLERÂNCIA À GLICOSE EM PACIENTES
ASMÁTICOS EM USO DE GLICOCORTICÓIDES ATENDIDOS EM AMBULATÓRIO
DE HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM PNEUMOLOGIA DA REDE PÚBLICA DE
SAÚDE EM BELÉM – PARÁ

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para obtenção de grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Orientador: Dra. Rosana Libonati

Co - orientador: Dr. Cleonardo Augusto Silva

BELÉM-PARÁ

2006

**ARINALDO DAS DORES COSTA
CLARISSE CRISTINE DE MOURA SOUSA
GLÁUCIO MACHADO MARTINS**

**PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES NA TOLERÂNCIA À GLICOSE EM
PACIENTES ASMÁTICOS EM USO DE GLICOCORTICÓIDES ATENDIDOS EM
AMBULATÓRIO DE HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM PNEUMOLOGIA DA
REDE PÚBLICA DE SAÚDE EM BELÉM – PARÁ**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para obtenção de grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Orientador: Dra. Rosana Libonati

Co - orientador: Dr. Cleonardo Augusto Silva

BANCA EXAMINADORA

Julgado em: ____/____/____

Conceito: _____

“A meu Deus e meu Senhor, justo e verdadeiro que me dotou com a capacidade de estudar e trabalhar em prol dos que necessitam. A meus pais que me deram amor, educação e condições de estudar. A meu irmão que tanto me incentivou neste curso, nesta vida. A meu amado Lucas Santiago, por tudo o que tu és para mim. À toda minha família e amigos, pelo carinho e incentivo.”

Clarisse Cristine de Moura Sousa

AGRADECIMENTOS

À nossa orientadora Rosana Maria Feio Libonati e nosso co-orientador Cleonardo Augusto Silva, pela atenção, dedicação e realização desta obra e por toda contribuição para nosso desenvolvimento intelectual, profissional e pessoal. Agradecemos pelo exemplo representado na competência de ambos.

A Lecídio Alencar, Lucas Santiago, Robert Newton e Rafael Moura que contribuíram sobremaneira para a realização da análise estatística desta tese.

A todos os funcionários do laboratório e dos arquivos do Hospital Universitário João de Barros Barreto, que nos auxiliaram na busca dos dados.

“A ciência orgulha-se de saber muitas coisas; a sabedoria tem a humildade de admitir não saber mais.”

Hannah Cowley

RESUMO

Diversos elementos podem acarretar o desenvolvimento de alterações glicêmicas como intolerância a glicose e diabetes, e os diagnósticos destes elementos dão suporte para a prevenção dessas alterações. O estudo objetivou avaliar a prevalência de alterações na tolerância à glicose em indivíduos asmáticos que fazem uso freqüente de glicocorticóides, atendidos em ambulatório de referência em Pneumologia em hospital da rede pública de Belém, bem como aspectos epidemiológicos e clínicos relativos às patologias em questão. A análise constitui-se de um estudo caso-controle, utilizando as informações colhidas em entrevista e questionário, análise laboratorial de glicemia de jejum e TOTG, colesterol total e frações; além da avaliação de fatores de risco para síndrome metabólica. Dentre os 30 indivíduos selecionados para o estudo, conclui-se que o uso crônico de glicocorticóides não esteve relacionado ao surgimento de alterações na glicemia.

Esse projeto tem sua relevância não só para a comunidade médico-científica, nem mesmo somente aos asmáticos em corticoterapia prolongada, mas também para qualquer paciente, em qualquer circunstância ou patologia, que faça uso crônico de corticóides, em vigência da melhoria da qualidade de vida e da profilaxia das diversas possíveis alterações glicêmicas.

Palavras-chave: Asma, diabetes melitus, intolerância à glicose, glicocorticóide, síndrome metabólica.

ABSTRACT

Many elements can lead to glicemic alterations like glucose intolerance and diabetes, the diagnosis of those elements give a better support for the prevention of those alterations. This study had as objective evaluate the glucose's tolerance alterations prevalence in asthmatics patients whose make frequent use of glucocorticoid, taken care of on a pneumology reference ambulatory of a public hospital in Belém-PA, as well the clinical and epidemiologic aspects related to the referred pathologies. The analysis was made by a case-control study, utilizing information from interviews and protocols, laboratorial analysis of fast glicemia and glucose's oral tolerance test, total cholesterol and fractions; beyond the evaluation of the risk factors to metabholic syndrome. Between the 30 people whose selected to the study, we concluded that chronic utilization of glucocorticoid has no relation with the appearance of glicemia alterations.

This project has its relevance not only for medical community, neither for atshmetics in longterm corticotherapy, but also for any patient, in any circumstance or pathology that made a longterm utilization glucocorticoids, looking for a better life quality and for profilaxy of probably glicemic alterations.

Keywords: Asthma, diabetics, oral glucose's intolerance, glucocorticoid, metabholic syndrome.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	16
3. REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1. ASMA	17
3.1.1. Etiopatogenia	17
3.1.2. Tratamento	17
3.2. GLICOCORTICÓIDES	19
3.2.1. Metabolismo e mecanismo de ação dos glicocorticóides	19
3.2.2. Gliconeogênese X glicocorticóides	21
3.2.3. Efeitos dos glicocorticóides	21
3.3. SÍNDROME METABÓLICA	24
3.3.1. Critérios para o diagnóstico de síndrome metabólica	25
3.3.2. Neuroendocrinologia na síndrome metabólica	25
3.3.3. Alterações glicêmicas X diabetes melitus	29
3.4. DIABETES MELITUS	30
3.4.1. Epidemiologia.....	31
3.4.2. Diagnóstico e classificação.....	32
3.4.3. Complicações.....	32
4. CASUÍSTICA E MÉTODO	34
5. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	36
6. RESULTADOS	37
7. DISCUSSÃO	52
8. CONCLUSÃO	57
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
ANEXOS	76
APÊNDICES	81

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Distribuição dos pacientes asmáticos quanto ao sexo no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005..... 37
- Figura 2:** Média Aritmética da idade dos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005..... 38
- Figura 3:** Média Aritmética do peso em kg dos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005..... 39
- Figura 4:** Medida do IMC em kg/m² dos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005. 39
- Figura 5:** Distribuição dos pacientes asmáticos quanto à medida da PA em mmHg no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005. 40
- Figura 6:** Média Aritmética da medida da CA no sexo feminino dos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005..... 40
- Figura 7:** Distribuição dos pacientes asmáticos quanto à presença ou não de HFD no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005. 41
- Figura 8:** Média Aritmética do tempo de doença diagnosticada dos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005..... 42

Figura 9: Prevalência do uso de glicocorticóides nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.....	42
Figura 10: Prevalência das vias de administração de GCs nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.....	43
Figura 11: Distribuição dos pacientes asmáticos quanto ao tempo de uso de GC em anos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.....	44
Figura 12: Valores de HDL no sexo masculino do grupo estudo nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.....	46
Figura 13: Valores de HDL no sexo feminino do grupo estudo nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.....	46
Figura 14: Prevalência das alterações na glicemia do grupo estudo nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.....	47
Figura 15: Distribuição dos pacientes do grupo estudo com HFD no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.	48
Figura 16: Prevalência das alterações na glicemia do grupo estudo de acordo com o sexo nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.....	48

Figura 17: Prevalência das alterações na glicemia do grupo estudo de acordo com a idade nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005..... 49

Figura 18: Prevalência das alterações na glicemia do grupo estudo de acordo com o IMC nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005..... 50

Figura 19: Alterações na glicemia do grupo estudo de acordo com a inclusão nos critérios para SM nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005. 50

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA – American Diabetes Association

ACTH – Hormônio adreno-corticotrófico

CA – Circunferência abdominal

CBG – Globulina de fixação de corticosteróides

DM – Diabetes mellitus

FC – Frequência cardíaca

GC – Glicocorticóide

g – Grama

GH – Hormônio do crescimento

GHRH – Hormônio de liberação do hormônio do crescimento

HHA – Hipotálamo-hipófise-adrenal

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HFD – História familiar de diabetes

IDF – International Diabetes Federation

IGF – Fator de crescimento insulina-like

IGFBP – Proteína de ligação do fator de crescimento insulina-like

IgG – Imunoglobulina G

IMC – Índice de massa corporal

Kg - Quilograma

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LT – Linfócitos T

m - metro

mmHg – Milímetro de mercúrio

mg/dL – Miligrama por decilitro

NCEP-ATP III - Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – Pressão arterial

PG - Prostaglandina

SBPT – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SHBG – Proteína de ligação dos hormônios sexuais

SM – Síndrome metabólica

SUS – Sistema único de saúde

TOTG – Teste oral de tolerância à glicose

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade

11 β -HSD – 11 β – hidroxisteróide-desidrogenase

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF) – Diabetes Atlas (2003, p. 07), a *diabetes mellitus* (DM) é atualmente a doença não transmissível mais comum no mundo. É a quarta ou quinta causa de morte na maioria os países e existem evidencias substanciais de que se tornou epidêmica em muitos países desenvolvidos e nações recentemente industrializadas. As complicações da DM resultam em aumento dos deficientes, reduzem a expectativa de vida e em grandes custos na saúde de toda a sociedade.

A asma é responsável por cerca de 350.000 internações por ano no Brasil, sendo a quarta causa de hospitalização pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (2,3% do total). “Em 1996, os custos do SUS com internação por asma foram 76 milhões de reais, 2,8 % do gasto total anual e o terceiro maior valor gasto com uma doença”.(SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2002, p. 06).

Sobre a síndrome metabólica (SM) é importante citar que está bem documentado que esta síndrome pode estar presente até dez anos antes de se detectar alterações glicêmicas, e que a SM significa risco aumentado para desenvolvimento de DM e de doença cardiovascular. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2002, p. 06). A SM aumenta a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a mortalidade cardiovascular em cerca de 2,5 vezes. No Brasil não há estudos relevantes sobre a prevalência de SM na população, mas em outras nações, revelam-se altas taxas de SM, de acordo com os critérios utilizados e com as características da população estudada, variando as taxas de 12,4 % a 28,5 % em homens e de 10,7% a 40,5% em mulheres (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2004, p. 5-10 apud SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005).

É interessante assinalar que o estado de hipercortisolismo apresenta características semelhantes aos achados da SM. Sabe-se que o uso crônico de glicocorticóides (GC) leva a um estado de hipercortisolismo, responsável pelo aparecimento da síndrome de Cushing iatrogênica, inclusive com alterações da curva glicêmica (KATER, 2001, p. 914 apud VILAR, 2001).

A administração de GCs no tratamento de doenças crônicas como a asma “está associada como efeitos adversos metabólicos como hipertensão, obesidade, hiperlipidemia e resistência a insulina como visto na SM. Esses achados clínicos sugerem que a ação dos GCs pode está envolvida na fisiopatologia da SM” (GALLANT, 1986, p. 161-177; SRIVASTAVA, 1973, p. 937-943 apud WANG, 2005).

Através da literatura, que servirá como embasamento teórico e prático, juntamente com a coleta de dados através de questionários, o presente trabalho de conclusão de curso visa encontrar respaldo para enfatizar a importância dos achados de alterações da curva glicêmica ou mesmo de achados da síndrome metabólica em asmáticos em uso de glicocorticóides.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral:

Avaliar a prevalência de alterações na tolerância à glicose (glicose de jejum alterada, intolerância à glicose) em indivíduos asmáticos que fazem uso freqüente de glicocorticóides, atendidos em ambulatório de referência em Pneumologia em hospital da rede pública de Belém.

2.2. Objetivo específico:

- A) Verificar a alteração mais freqüente na tolerância à glicose em pacientes asmáticos em uso de GC;
- B) Avaliar a associação da prevalência dessas alterações com o tempo de uso, dose e via de administração do GC, se oral ou inalado;
- C) Avaliar a associação da prevalência com história familiar de diabetes;
- D) Avaliar a associação da prevalência com o sexo e a idade do paciente;
- E) Avaliar a associação da prevalência com achados de SM.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. ASMA

Asma se define como:

doença inflamatória crônica caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2002, p. 06).

3.1.1. Etiopatogenia:

Ainda segundo o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) (2002, p. 7,8), na patogenia da asma, a inflamação brônquica é o fator mais importante e ocorre devido à infiltração de eosinófilos, degranulação de mastócitos, lesão intersticial das paredes das vias aéreas e ativação de linfócitos, particularmente os da subclasse TH2, que produzem as interleucinas IL-4, IL-5, IL-3, entre outras. A IL-4 tem papel fundamental na produção de IgE específica e na expressão de receptores de IgE por células inflamatórias. Também os mastócitos brônquicos, os macrófagos, granulócitos, neutrófilos e células epiteliais liberarão mediadores inflamatórios; e através destes, vão causar lesões e alterações epiteliais, alterações no controle neural autonômico e no tônus da via aérea. Ocorrerá assim aumento da permeabilidade vascular, da secreção de muco, mudanças na função mucociliar e hiperreatividade do músculo liso das vias aéreas.

3.1.2. Tratamento:

De acordo com Pittman e Tillinghast (1999, apud CAREY; LEE; WOELTJE, 1999, p. 240-244), na terapêutica da asma utiliza-se oxigênio suplementar, broncodilatadores como agonistas B2-adrenérgicos e os corticosteróides, que podem ser utilizados tanto por via inalatória quando há exacerbação grave da asma, ou por via oral para aqueles com asma persistente grave, no tratamento da manutenção. Os glicocorticóides diminuem a formação de

citocinas, inibem a produção dos vasodilatadores, PG (prostaglandina) E2 e PGI2, inibem a produção dos espasmógenos, LT (linfócitos T) C4 e LTD4, e reduzem a síntese das quimiotaxinas leucocitárias, assim diminuindo o recrutamento e ativação das células inflamatórias. (RANG; DALE; RITTER, 2001, p. 286).

Estudos com lavado broncoalveolar demonstraram que os glicocorticóides inibem o influxo de eosinófilos no pulmão induzido por alérgenos. Podem [...] diminuir a permeabilidade vascular e reduzir a liberação de mediadores dos eosinófilos. A redução na síntese de IL-3 [...] pode explicar por que o tratamento em longo prazo com esteróides acaba reduzindo a resposta da fase inicial a alérgenos e impede a asma induzida pelo exercício. (RANG; DALE; RITTER, 2001, p. 286).

É válido o esclarecimento da diferença entre os termos corticóides (cortico esteróides) e glicocorticóides. De acordo com Schimmer e Parker (1996, apud HARDMAN; LIMBIRD, 1996, p. 1099), corticosteróides são esteróides adrenocorticais que se dividem em duas classes, glicocorticóides e mineralocorticóides, sendo que a diferença entre eles consiste na potência da retenção de sódio e na deposição de glicogênio no fígado. “O cortisol, o protótipo dos glicocorticóides, é altamente potente em relação à deposição de glicogênio no fígado, mas fraco em relação à retenção de sódio”.(SCHIMMER; PARKER, 1996, p. 1098, apud HARDMAN; LIMBIRD, 1996). Tanto o cortisol como a cortisona, de ocorrência natural, como a prednisona, prednisolona, betametasona e dexametasona são classificados como glicocorticóides. No meio médico, os glicocorticóides são chamados genericamente de corticóides, devido a quase inutilização dos mineralocorticóides e da redução da ação mineralocorticóide nos corticóides hoje empregados. (SCHIMMER; PARKER, 1996, p. 1091, apud HARDMAN; LIMBIRD, 1996).

Segundo a SBPT no III Consenso no Manejo da Asma (2002, p. 18), a prednisona e a prednisolona são os glicocorticóides sistêmicos mais usados. A dose, a duração e a via de administração dependem da gravidade das crises, exacerbações e do uso concomitante de outros corticóides. O III Consenso no Manejo da Asma dispõe de tratamento preconizado para a asma de acordo com a sua classificação (Anexo A).

3.2. GLICOCORTICÓIDES

Segundo Kater (2001, apud VILAR, 2001, p. 914) “a cortisona foi utilizada pela primeira vez há 50 anos, por Philip Hench e colegas da Mayo Clinic, no tratamento de pacientes com artrite reumatóide. Este episódio revolucionou de tal maneira as bases da terapêutica clínica”.

3.2.1. Metabolismo e mecanismo de ação dos glicocorticóides:

De acordo com Reach (1977, p. 621-635 apud WANG, 2005) e Walker e Stewart (2003, p. 334-339 apud WANG, 2005), o “cortisol, que é o principal GC ativo em humanos, é secretado na glândula adrenal e convertido em cortisona, o GC inativo, primariamente no rim”. Bujalska et al (1997, p. 77-82 apud WANG, 2005) tal afirmam que a interconversão da cortisona e do cortisol nos tecidos específicos é realizado por duas isoenzimas da 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase (11 β -HSD). Elas são produtos de genes diferentes e possuem distribuição distinta entre os tecidos, a 11 β -HSD1 se expressa primariamente em fígado, tecido adiposo, rim e cérebro e a 11 β -HSD2 em rim e glândulas salivares. “11 β -HSD1 converte a cortisona inativa em cortisol ou 11-dehidrocorticosterona inativa [...] e a 11 β -HSD2 cataliza a reação oposta.” (BUJALSKA et al, 1977, p. 77-82 apud WANG, 2005).

Segundo com Schimmer e Parker (1996, apud HARDMAN; LIMBIRD, 1996, p. 1091), “a hidrocortisona e inúmeros congêneres, inclusive os análogos sintéticos, são eficazes quando administrados por via oral.” Pequenas alterações na sua estrutura química podem modificar a taxa de absorção, o tempo de estabelecimento dos efeitos e a duração da ação. Quando se quer efeitos mais prolongados a via de administração preferencial é a intramuscular; igualmente quando se deseja altas concentrações nos líquidos corporais de forma rápida, a via de escolha é a endovenosa. Os GCs também são absorvidos quando a via de administração é tópica. Alguns fatores como extensão da área coberta com o GC, tratamento prolongado, uso de tampão oclusivo podem fazer com que a absorção seja “suficiente para gerar efeitos sistêmicos, incluindo a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA).” (SCHIMMER; PARKER, 1996, p. 1091, apud HARDMAN; LIMBIRD, 1996)

Schimmer e Parker (1996, apud HARDMAN; LIMBIRD, 1996, p. 1091) e Rang, Dale e Ritter (2001, p. 349) afirmam que praticamente todos os tecidos possuem receptores de alta afinidade pelos GCs. Os GCs penetram as células, e após, ligam-se a receptores específicos do citoplasma. Apenas a fração livre é que penetra na célula. A outra fração se liga a proteínas, dentre as quais, duas são as que mais contribuem para esta ligação: a globulina de fixação de corticosteróides (CBG) e a albumina, sendo que aproximadamente 6% da fração livre do cortisol se ligam à albumina e 90% se liga a CBG, que é produzida no fígado e secretada no sangue. “A CBG apresenta afinidade relativamente alta para o cortisol e a maioria dos congêneres sintéticos, com baixa afinidade pela aldosterona e metabólitos esteróides conjugados a glicuronídeos; desta maneira, maiores porcentagens destes últimos esteróides são encontrados na forma livre.” (SCHIMMER; PARKER, 1996, p. 1091, apud HARDMAN; LIMBIRD, 1996).

A CBG também está presente em diversos tecidos e pode estar envolvida na regulação da ação tecido-específica dos GC. Num estudo feito com ratos Zucker obesos foi demonstrado que havia significativa queda dos níveis de CBG no tecido adiposo desses ratos, podendo assim contribuir para resistência a insulina. É necessário citar que os níveis de CBG também são regulados de acordo com mudanças fisiológicas, como aquelas que ocorrem no estresse. (GRASA et al, 1998, p. 699-704; VOGESER et al, 1999, p. 213-216; BERNIER et al, 1998, p. 452-460; TINNIKOV et al, 1996, p. 411-415 apud WANG, 2005)

O metabolismo dos GCs é intra e extra-hepático, a maior parte no fígado e uma pequena parte no rim. Ocorre com adições seqüenciais de átomos de hidrogênio ou oxigênio, logo após seguida de conjugação para então se tornarem compostos hidrossolúveis. A excreção é predominantemente urinária, havendo também insignificante excreção biliar e fecal. (SCHIMMER; PARKER, 1996, p. 1091, apud HARDMAN; LIMBIRD, 1996).

Os GCs possuem o efeito de reprimir ou induzir genes particulares. Rang, Dale e Ritter (2001, p. 349) afirmam que ocorre a inibição de vários fatores de transcrição. Os efeitos farmacológicos dos GCs serão melhores descritos a seguir, mas eles podem ser considerados em três aspectos: efeitos sobre o metabolismo, o equilíbrio hidro-eletrolítico e os sistemas orgânicos; efeitos de feedback sobre a adeno-hipófise e hipotálamo; e efeitos antiinflamatórios e imunossupressores.

É importante ressaltar o que o SBPT no III Consenso no Manejo da Asma (2002, p. 19) diz sobre os GCs inalatórios e os sistêmicos: “Os corticosteróides inalatórios são aqueles que oferecem melhor relação custo/risco/benefício para o controle da asma persistente[...] prednisona ou prednisolona são os corticosteróides mais utilizados e, por terem meia-vida intermediária, induzem menos efeitos colaterais.” (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2002, p. 18, 19). É de suma importância citar as diferentes potências clínicas quando as doses nominais são comparadas: flunisolida < triamcinolona < beclometasona < budesonida < fluticasona. “Budesonida e fluticasona têm melhor índice terapêutico que os demais”.(SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2002, p. 19).

3.2.2. Gliconeogênese X glicocorticóides:

Segundo Mayes (1998, apud MURRAY et al, 1998, p. 204), “a gliconeogênese é o mecanismo de conversão de não carboidratos à glicose. Ela fornece glicose ao organismo quando não há carboidrato disponível na dieta.” Ocorre no fígado e no rim utilizando as reações da glicólise que são reversíveis além de outras reações que contornam as reações irreversíveis, sendo que as enzimas participantes são a piruvato-carboxilase, a fosfoenolpiruvato-carboxinase, a frutose 1,6-bifosfatase e a glicose-6-fosfatase. Tanto a glicólise quanto a gliconeogênese, apesar de serem mecanismos opostos, são reguladas pelos mecanismos de indução ou repressão da síntese enzimática, a modificação covalente que ocorre através da fosforilação reversível e através de efeitos alostéricos. São os hepatócitos os principais reguladores da glicemia. “A insulina é secretada como uma resposta direta à hiperglicemia e auxilia o fígado a armazenar glicose sobre a forma de glicogênio e facilita a captação de glicose pelos tecidos extra-hepáticos”.(MAYES, 1998, p. 204 apud MURRAY et al, 1998). Na hipoglicemia a ativação da glicogenólise e da gliconeogênese está implicada na secreção de glucagon.

3.2.3. Efeitos dos glicocorticóides:

De acordo com Zimmet et al (1999, apud MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003) os efeitos dos GCs na secreção e concentração de cortisol estão relacionados com a interação do complexo receptor de glicocorticóide-hormônio (complexo que interage com genes

específicos na síntese protéica), e a densidade dos receptores de glicocorticóides está também na dependência das alterações do cortisol.

Níveis elevados de cortisol são seguidos por uma diminuição no número de receptores de GCs no hipocampo [...] a magnitude do impacto da densidade dos receptores de GC e da concentração de cortisol está na dependência da ação periférica das enzimas 11 β -HSD 1 e 2". (MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003).

A 11 β -HSD 1 é uma redutase que converte cortisona em cortisol, e está presente no tecido adiposo, em maior concentração no tecido adiposo visceral, particularmente o omental, o que poderia ser um fator para o desenvolvimento de obesidade central mesmo com níveis normais de cortisol circulante. (SCHWARTZ et al, 1992, apud MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003). É preciso maiores esclarecimentos mediante esse complexo funcionamento, mas é claro que o efeito metabólico do cortisol na periferia não altera somente os efeitos locais nos tecidos alvos como também na regulação secretória. No controle destas enzimas estão envolvidos não somente os GCs, mas também citocinas, hormônio do crescimento, insulina e estresse. (ANDREWS; WALKER, 1999, apud MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003).

Os efeitos metabólicos dos GCs são bem explicados por Rang, Dale e Ritter (2001, p. 349) e Valente e Atallah (2001, apud PRADO, 2001, p. 1521), atuando sobre os carboidratos, proteínas e gorduras. Os GC promovem uma hiperglicemia final devido à redução da captação e utilização da glicose e o aumento da gliconeogênese, além de antagonismo à ação periférica da insulina. Sobre as proteínas eles promovem aumento do catabolismo e redução do anabolismo, resultando em balanço nitrogenado negativo. Nas gorduras atuam sobre os hormônios lipolíticos e na redistribuição da gordura, e em altas doses os GCs aumentam a síntese da fração *very low densid lipoprotein* (VLDL) do colesterol. Seu envolvimento no controle hormonal gera aumento do colesterol total devido à redução da liberação do hormônio adreno-corticotrófico (ACTH), além de aumentar a fração *low densid lipoprotein* (LDL) e diminuir a fração *high densid lipoprotein* (HDL) do colesterol.

Os GCs também possuem ação reguladora neuroendócrina, vascular, celular, nos mediadores inflamatórios e imunes. De acordo com Rang, Dale e Ritter (2001, p. 349), os GC atuam no hipotálamo e hipófise em um mecanismo de retroalimentação negativa, resultando em diminuição da liberação de GC endógenos. Induzem também a uma diminuição da

vasodilatação e da exsudação de líquidos. Na inflamação, agem diminuindo a atividade leucocitária, diminuem a fibrose, a proliferação de vasos sanguíneos e a ação das células mononucleares na inflamação crônica. Ainda na regulação das atividades inflamatórias e imunes, atuam nos linfócitos B e T, diminuindo a expansão clonal destes. Diminuem a produção e ação de citocinas, eiconanóides, imunoglobulina G (IgG) e do sistema complemento.

Caldas e Schrank (2001), afirmam que não existem muitos relatos sobre efeitos adversos da administração de GCs tópicos (inalatórios), enquanto os efeitos colaterais da terapia oral e parenteral são bem conhecidos. No entanto, Caldas e Schrank (2001) relatam um caso clínico de estado de hipercortisolismo induzido por corticoterapia tópica para rinite alérgica. O paciente, sua mãe e irmão, que faziam o mesmo uso abusivo de descongestionante nasal à base de dexametasona, desenvolveram síndrome de Cushing de origem exógena. É importante enfatizar que SBPT no III Consenso no Manejo da Asma (2002, p. 22) cita que a diabetes melitus é mais comum no uso de corticóide oral.

De acordo com Rang, Dale e Ritter (2001, p. 352), os efeitos indesejáveis mais importantes da corticoterapia oral são a supressão da resposta à infecção; a supressão da síntese de GCs endógenos; osteoporose; síndrome de Cushing iatrogênica (de origem exógena) e ações metabólicas. Dentre estas ações metabólicas ocorre a “redução da captação e utilização de glicose e aumento da gliconeogênese, resultando em tendência à hiperglicemia.” (RANG; DALE; RITTER, 2001, p. 349).

Segundo Granner (1998, apud MURRAY et al, 1998, p. 554), os GCs promovem o aumento da liberação de aminoácidos a partir de tecidos periféricos e aumenta a taxa de gliconeogênese através do aumento da atividade e quantidade de enzimas chaves. Schimmer e Parker (1996, apud HARDMAN; LIMBIRD, 1996, p. 1087) afirmam que enzimas hepáticas como fosfoenolpiruvato carboxinase, frutose-1,6-difosfatase e glicose-6-fosfatase, que catalizam as reações de síntese da glicose, tem suas concentrações aumentadas.

Os GCs promovem a gliconeogênese, tanto pela ação periférica quanto hepática. Periféricamente, esses esteróides agem mobilizando aminoácidos de vários tecidos. Essa ação catabólica dos GCs reflete-se na atrofia dos tecidos linfáticos, na redução da massa muscular, em osteoporose [...], afinamento da pele e balanço negativo de nitrogênio. Os aminoácidos passam pelo fígado, onde servem de substratos para

enzimas envolvidas na produção de glicose e glicogênio. (SCHIMMER; PARKER, 1996, p. 1090, apud HARDMAN; LIMBIRD, 1996).

Valente e Atallah (2001, apud PRADO, 2001, p. 1521) afirmam que os GCs, de acordo com a dose e a duração da administração, podem induzir ao aparecimento de DM moderado, estável e geralmente sem cetose; e que na maioria das vezes é reversível com término da utilização do corticóide, no entanto afirma ainda que indivíduo com predisposição genética podem permanecer diabéticos. Ainda segundo Kater (2001, apud VILAR, 2001, p. 917), a intensidade da alteração dependerá diretamente da reserva de insulina no pâncreas e da intensidade da ativação da gliconeogênese no fígado, este resultando da combinação do aumento da atividade enzimática no fígado, do maior fluxo de substratos periféricos e da estimulação do processo pelo glucagon e pelas catecolaminas; contribuindo também se houver resistência periférica à insulina.

Como dito anteriormente, é visto que em pacientes em corticoterapia elevada, não só é constatada alteração da curva glicêmica. De acordo com Kater (2001, apud VILAR, 2001, p. 914), a síndrome de Cushing iatrogênica, resultado do uso prolongado de doses terapêuticas de glicocorticóides, se apresenta como:

fácies plétórica e em “lua cheia”, obesidade troncular com gibosidade dorsal e deposição de gordura na fossa supraclavicular, estrias cutâneas purpúreas no abdome inferior, mamas, nádegas e raiz das coxas, miopatia proximal, atrofia muscular, fragilidade vascular com hematomas e equimoses, pele fina e frágil [...] redução da tolerância à glicose e DM, hipertensão arterial, osteoporose e fraturas ósseas [...] diminuição da libido e impotência, irregularidade menstrual. (KATER, 2001, p. 917, 918 apud VILAR, 2001).

3.3. SÍNDROME METABÓLICA

A Síndrome X, descrita por Reaven em 1988, atualmente mais conhecida com Síndrome metabólica (SM) é reconhecida como um importante fator de risco para doenças arterio-coronarianas. “A resistência à insulina e a hiperinsulinemia geralmente está associada a um grupo de fatores de risco como dislipidemia, hipertensão e intolerância a glicose”.(REAVEN, 1991, p. 195-202; DEFRONZO; FERRANNINI, 1991, p. 173-194 apud WANG, 2005; REAVEN, 1993, P. 121-31).

Segundo o *National Institutes for Health* (2001) no Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATPIII) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) (1996) a SM possui diferentes definições, mas basicamente “caracteriza-se pela associação, num mesmo indivíduo, de dislipidemia, DM2 ou intolerância à glicose, hipertensão arterial e excesso de peso ou obesidade.” (ZIMMET et al, 1999, apud MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003).

Porém de acordo com Wang (2005), nem todas essas anormalidades estão presentes no mesmo indivíduo com SM, e muitos portadores apresentam resistência insulínica que pode levar a intolerância à glicose e até mesmo DM.

3.3.1. Critérios para o diagnóstico da SM:

Os critérios para o diagnóstico da SM estão bem estabelecidos pela NCEP-ATP III e se baseiam em achados clínicos e laboratoriais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005, p. 8, 9). Fazem parte dele a história clínica (idade, tabagismo, prática de exercícios físicos, história pregressa de hipertensão, DM, síndrome dos ovários policísticos, doença hepática gordurosa não - alcoólica, eventos cardiovasculares, etc), o exame físico (medidas da circunferência abdominal (CA), pressão arterial (PA), peso e altura para o cálculo do índice de massa corporal (IMC), exame da pele para pesquisa de *acantose nigricans* e exame cardiovascular). Os exames laboratoriais necessários para o diagnóstico de SM são a glicemia em jejum, a dosagem da fração HDL do colesterol e a dosagem de triglicerídeos. O NCEP-ATP III define como portador da SM o indivíduo que apresenta três ou mais fatores de risco relacionados no Anexo B.

3.3.2. Neuroendocrinologia na SM:

As diversas alterações encontradas na síndrome metabólica estão interrelacionadas com diversos eixos hipotalâmico-hipofisários (corticotrófico, somatotrófico e gonadotrófico), e interligando essas alterações metabólicas está a resistência à insulina, o que leva a um estado de hiperinsulinemia. A leptina, um hormônio descoberto recentemente, parece ser mais um fator das disfunções hormonais na SM. Ocorre hiperleptinemia numa maioria absoluta dos casos de obesidade, levando a um aumento da gordura corporal total, e provavelmente a uma

resistência a leptina. (CHEHAB; LIM; LU, 1996, apud MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003).

Segundo Zimmet et al (1999, apud MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003), a leptina é um dos moduladores da ação e da sensibilidade da insulina. In vitro foi constatado que alguns dos seus efeitos são “atenuação da ação da insulina nos hepatócitos, aumento da oxidação de ácidos graxos e da depleção de triglicérides nos adipócitos, e diminuição da ligação da insulina nos adipócitos” (MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003).

A implicação do eixo adrenocorticotrófico na SM ainda não possui consenso, mas vem sendo investigada. Marin et al (1992, apud MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003) afirmam que o cortisol urinário se relaciona diretamente com a relação cintura-quadril, mas sua amostra não diferenciava pacientes com obesidade central daqueles com obesidade periférica. Verificou-se ainda nesse estudo que quando submetidos a testes de estresse intelectual, o cortisol plasmático aumentava diretamente com o diâmetro sagital, sugerindo que há uma sensibilidade maior do eixo HHA em pacientes com o obesidade central (MARIN et al, 1992, apud MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003).

Rosmond et al (1998, apud MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003) aplicaram a medida do cortisol salivar em homens obesos e analisaram a resposta do eixo HHA mediante o estresse, uma refeição padronizada e sua supressão em administração de uma dose baixa de dexametasona (0,5 mg). Foram separados dois grupos, um de referência à normalidade, em que não houve resposta exagerada ao estresse e o eixo estava com regulação normal; e outro que apesar do eixo estar com regulação adequada, a sensibilidade ao estress estava um pouco aumentada. Verificou-se que neste último grupo havia relação dos resultados “como a CA e o diâmetro sagital-abdominal, e, mais importante, com algumas variáveis metabólicas, como triglicérides, insulina, HDL (relação inversa), fator de crescimento insulina-like I (IGF-1) e com a PA”.(MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003). Ou seja, com achados da SM.

Nos estudos de Matos et al (2000, apud MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003), ainda se restava saber se a quantidade de gordura visceral está relacionada a um aumento das adrenais, e se a DM2, uma expressão final da SM, está relacionada a essa gordura visceral e esse aumento das adrenais. Então foi feito um estudo com 22 mulheres obesas, sendo 11

diabéticas e 11 não, e verificou-se, mediante estudos radiológicos, que as adrenais das mulheres diabéticas era duas vezes maiores.

Segundo Grassi et al (1995, apud MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003), o sistema nervoso simpático e o eixo HHA estão envolvidos na resposta ao estresse, além de que o ocorre maior ativação simpática na proporção direta com o aumento expressivo da gordura corporal. Essa possibilidade decorre da forte associação do aumento da frequência cardíaca (FC) e da PA em pacientes com excesso de peso. “Indivíduos com relação cintura/quadril maior que 1,0 apresentam pressão de pulso e FC significativamente maiores, o que também se correlaciona com excreção elevada de metabólitos de catecolaminas, além de glicemia, insulinemia e perfil lipídico desfavoráveis”.(MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003).

“A principal anormalidade metabólica do excesso de cortisol é a resistência insulínica”.(MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003). O estado hiperinsulinêmico pode estar relacionado à estimulação do eixo HHA. Alguns estudos têm suscitado evidências de que a insulina teria efeito estimulatório durante clamp euglicêmico de homens normais; já foi constatado que a insulina atravessa a barreira hematoencefálica, e essa idéia é considerada possível devido a enorme presença de receptores hipofisários para insulina. Desta forma,

a hiperatividade do eixo HHA em indivíduos geneticamente suscetíveis poderia levar ao aumento da secreção de cortisol e ao aumento da gordura visceral. Assim, um círculo vicioso poderia se perpetuar ao promover mais deposição de gordura intra-abdominal, resistência insulínica e SM. (MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003).

Como mencionado anteriormente, alterações no eixo somatotrófico estão relacionadas à SM. Segundo Salgado e Faria (2003, apud BANDEIRA, 2003, p. 73) a secreção do hormônio do crescimento (GH) é regulada pelo hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH – growth hormone releasing factor) e o hormônio de inibição do GH, a somatostatina.

Sua ação se dá primariamente através da regulação periférica do IGF-1 e dos fatores de crescimento insulina-*like* ligado a proteínas (IGFBP) 1 a 5, além de possuir uma ação direta na maioria das células do corpo humano. Sua deficiência, tal como seu excesso, leva não somente a modificações no crescimento, mas também a uma ampla variedade de distúrbios metabólicos. Da mesma forma, as alterações metabólicas ocasionadas por diferentes doenças podem ter grande impacto na regulação do eixo somatotrófico. (MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003).

A hiperinsulinemia está implicada na regulação do eixo somatotrófico na SM. Melmed (1984, apud MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003) afirma que a insulina pode inibir a secreção da liberação do GH pela célula somatotrófica, além de que níveis elevados de insulina aumentam a fração livre da IGF-1, devido ao bloqueio hepático na produção das IGFbps, levando à aumento conseqüente da IGF-1 total, contribuindo para um bloqueio da liberação do GH, pela elevação dos níveis de somatostatina. Isso implica na hipótese de que a obesidade é um estado relativo de hipo-somatotropismo. Portanto, “a diminuição tanto dos níveis de IGF-1 total quanto das IGFbps nos pacientes com SM também pode ser explicada pelos níveis baixos de GH associados à SM.” (MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003). Entretanto, definir que a obesidade é um estado de hipo-somatotropismo é errôneo, pois não se encontram alterações na função primordial do GH em crianças e adolescentes obesos; levando a crer que a SM é capaz de influenciar negativamente ações secundárias do GH, mas não as ações do GH no crescimento. (MACCARIO et al, 2000, apud MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003).

O eixo gonadotrófico, envolvido igualmente na síndrome metabólica, apresenta-se alterado, com implicação nos níveis de testosterona e estradiol e das proteínas de ligação dos hormônios sexuais (SHBG). Particularmente, as alterações nos níveis de SHBG ocorrem pela hiperinsulinemia e pelas IGFbps, que bloqueiam a produção de SHBG pelo fígado. (HAUTAMEN, 2000, apud MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003). A diminuição dos níveis de SHBG parece estar relacionada a um aumento da mortalidade cardiovascular, à resistência insulínica além de ser um marcador importante do hipogonadismo. É visto que a própria resistência à insulina gerará alterações no eixo gonadotrófico feminino, pois a hiperinsulinemia estará relacionada diretamente ao aumento da produção de androgênios ovarianos e à redução das SHBG, aumentando assim a fração livre de testosterona, sendo que este aumento da testosterona livre só ocorre na síndrome metabólica no sexo feminino, em contrapartida ocorre o decréscimo dessa fração nos homens. (LIVINGSTONE; COLLINSON, 2002, apud MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003). Esse aumento leva a uma diminuição da captação de glicose nos tecidos periféricos e a uma resistência à insulina. No geral, parece que as alterações concernentes à SM estão relacionadas ao excesso de peso, principalmente à gordura visceral, além de uma complexa interrelação entre a resistência insulínica e a hiperinsulinemia, as quais atuam em diversos eixos neuroendócrinos, mas notadamente evoluindo para a intolerância à glicose ou DM2. (MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003).

3.3.3. Alterações glicêmicas X diabetes melitus:

Segundo a ADA (2003), intolerância de jejum ocorre quando os valores referentes à glicose plasmática ou sérica, em jejum de 8 horas encontram-se entre 110 e 126 mg/dL. O diagnóstico de intolerância a glicose é definido pela OMS (1999) como a glicemia que após duas horas de ingestão de uma carga de 75 gramas (g) de glicose, apresenta-se com valor maior ou igual a 140 miligramas por decilitro (mg/dL) e menor a 200 mg/dL. Aproximadamente 35 a 45 milhões de adultos norte-americanos apresentam esta condição de alto risco para o desenvolvimento de DM (ROMAN; HARRIS, 1997, p. 443-474 apud TORQUATO; MONTENEGRO JÚNIOR; VIANA et al, 2003).

Felig e Frohman (2001, apud YOUNG;PIRES; LIMA, 2001), e Olivarios et al (2001, apud YOUNG;PIRES; LIMA, 2001) afirmam que a hiperglicemia pós-prandial é o estágio inicial, que agravando-se devido provavelmente à fatores genéticos e a uma crescente resistência insulínica, progride para hiperglicemia de jejum (intolerância de jejum) quando a secreção de insulina não mais compensa o aumento da demanda. NO entanto, de acordo com Gross, Ferreira e Almeida (2003) “a hiperglicemia pós-prandial decorre da diminuição da primeira fase de secreção insulínica e não tanto da resistência à insulina”. E ainda citam que “embora marcador da glicemia pós-prandial, a glicemia de 2h pós-sobrecarga oral de glicose (TOTG) tem baixa reprodutibilidade”. (GROSS;FERREIRA;ALMEIDA, 2003)

Nos indivíduos com SM o nível de tolerância à glicose pode variar de próximo do normal à glicemia característica de DM. Uma superprodução compensatória de insulina pelas células beta em conjunto com uma diminuição do *clearance* hepático, contribui para o estado de hiperinsulinemia (HANSON, 2000, p. 190-198, MATTHEWS; HOSKER; RUDENSKY et al, 1985, p. 412-419 apud ROSENBAUM; FERREIRA, 2003).

De acordo com Kumar, Abbas e Fausto (2005, p. 1249), a resistência à insulina ocorre devido à resistência aos efeitos da insulina na captação, metabolismo ou armazenamento da glicose, sendo uma característica fundamental do DM2 e também é universal em diabéticos obesos. A resistência à insulina causa redução na captação da glicose nos músculos e tecido

adiposo, bem como incapacidade de suprimir a gliconeogênese hepática. Estudos funcionais demonstram várias anormalidades qualitativas e quantitativas na via de sinalização da insulina (redução de receptores; redução da fosforilação de receptores; redução dos níveis de intermediários); possíveis responsáveis pela redução na sensibilidade à insulina: defeitos genéticos do receptor e via de sinalização; obesidade (ácidos graxos livres, hormônios produzidos pelo tecido adiposo, papel do receptor gama); disfunção das células beta (qualitativa e/ou quantitativa) (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005, p. 1250,1251).

Segundo a IDF – Diabetes Atlas (2003, p. 07), além da DM, a intolerância à glicose constitui um problema de saúde pública porque está associada tanto à incidência de DM quanto com o aumento do risco de desenvolver doenças cardiovasculares. “A intolerância à glicose é hoje reconhecida com um estágio de transição da normalidade para a DM”.(FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES, 2003, P. 07). Indivíduos que apresentam intolerância à glicose têm um alto risco de progredirem para DM2, sendo que é esperado que em 70% desses indivíduos a DM se desenvolva. Assim:

a elevação da glicemia pós-prandial antecede em muito a hiperglicemia de jejum na história natural do DM. Portanto, é essencial que métodos diagnósticos possibilitem identificar precocemente o distúrbio da tolerância à glicose, uma vez que estão comprovados os benefícios de certas medidas – não-farmacológicas e farmacológicas – na prevenção do DM. Uma utilização mais ampla do TOTG no rastreamento de intolerância à glicose e de risco cardiovascular deve ser firmemente considerada”. (GROSS; FERREIRA; ALMEIDA, 2003)

3.4. DIABETES MELITUS

A Sociedade Brasileira de Diabetes (2003, p. 05) afirma que a “DM é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos”. É caracterizada pela presença de “hiperglicemia crônica, freqüentemente acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial.” (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2003, P. 05). Envolve basicamente dois mecanismos em sua patogênese: resistência periférica à insulina e disfunção da célula β pancreática (SIMÕES; BANDEIRA, 2003, p. 807). Pacientes diabéticos apresentam frequência duplicada de internação e com maior tempo de permanência no hospital do que indivíduos não diabéticos. (GOMES, 2003, p. 800).

3.4.1. Epidemiologia:

Nos Estados Unidos, cerca de 8 milhões de habitantes têm DM diagnosticada, destes, 90 a 95 % apresentam DM2. A prevalência dos indivíduos com idade entre 45 a 65 anos é de 6 a 7% e nos acima de 65 anos de idade, 10 a 12%. Além desses casos, acredita-se que cerca de mais 8 milhões de habitantes preenchem critérios para DM, mas desconhecem o diagnóstico. O *Diabetes Health Economic Study Group* da IDF espera que em 2025 cerca de 300 milhões de pessoas apresentem DM (GRUBER; LANDER; LEESE et al., 1998 apud TORQUATO; MONTENEGRO JÚNIOR; VIANA, 2003).

Segundo o IDF – Diabetes Atlas (2003, p. 07) é estimado que mundialmente 194 milhões de pessoas ou 5,1% da população adulta seja diabética. Esse número pode ser exacerbado se estimado o número de pessoas com intolerância à glicose: 314 milhões ou 8,2% da população adulta e até 2025, 472 milhões ou 9% (FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES, 2003, p. 07).

A faixa etária mais acometida é a que vai dos 40 aos 59 anos de idade. A estimativa é que em 2025 146 milhões de diabéticos terão idade de 40 a 59 anos e 147 milhões mais que 60 anos. No Brasil, a estimativa em adultos com DM acima de 20 anos em 2003 correspondia a 5,7% da população e de 10,7% em 2025. Já os adultos com intolerância à glicose apresentam estimativa de 7,5% em 2003 e 11,7% em 2025 (FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES, 2003, p. 08-11).

Sobre o sexo, a prevalência recai nas mulheres. A IDF (2003, p. 12) no Diabetes Atlas afirma que o número de indivíduos do sexo feminino com DM é cerca de 10% maior que no sexo masculino. Também na intolerância à glicose o sexo feminino é mais acometido, em cerca de 20% a mais. A urbanização também é um fator importante na prevalência da DM. De acordo com o Atlas, em 2003 o número de pessoas com DM nas áreas urbanas era de 78 milhões, contra 44 milhões na zona rural. “Em 2025 é esperado que essa discrepância aumentará de 182 milhões nas áreas urbanas e 61 milhões de pessoas na zona rural com DM.” (FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES, 2003, p. 12).

Em alguns países como os Estados Unidos, a DM também está associada à raça (GOMES, 2003, p. 802). O risco é duas a cinco vezes maior para afro-americanos, os de

origem hispânica e os índios americanos quando comparados aos os brancos que não tem uma descendência hispânica (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005, p. 1243).

3.4.2. Diagnóstico e classificação:

O diagnóstico de DM é clínico e laboratorial. Os sintomas de hiperglicemia acentuada incluem poliúria, polidipsia, polifagia e perda ponderal. Segundo a Associação Americana de Diabetes (ADA) a DM é classificada etiologicamente em tipo 1, que pode ser auto-imune de idiopática, a tipo 2, outros tipos específicos de DM que são aquelas causadas por defeitos genéticos da função das células β pancreáticas e por defeitos genéticos na ação da insulina; além da diabetes gestacional (SIMÕES; BANDEIRA, 2003, p. 811). Também existem situações em que a DM se instala de forma secundária como infecções, síndromes genéticas e outras doenças endócrinas.

Os critérios diagnósticos para DM baseados em valores laboratoriais da glicemia de acordo com a ADA se encontram no Anexo C.

3.4.3. Complicações:

“As conseqüências do DM a longo prazo de correm de alterações micro e macrovasculares que levam a disfunção, dano ou falência de vários órgãos.” (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2003, P. 05). As complicações incluem a nefropatia diabética que pode evoluir para insuficiência renal, a retinopatia diabética com possibilidade de cegueira, úlceras nos pés que podem evoluir com amputações, além de artropatia de Charcot e manifestações de disfunção autonômica, como por exemplo, disfunção sexual. De 40 a 70% das amputações traumáticas ocorrem devido a DM (PEDROSA; FRYKBERG; MACEDO, 2003, p. 861), a retinopatia diabética constitui a maior causa de cegueira no mundo, possuindo prevalência de 1,42% a 9,77% dos cegos no Brasil (LINS; VALENÇA, 2003, p. 900), e cerca de 20 a 30% dos pacientes com DM evidenciam algum grau de nefropatia, com aumento contínuo a cada ano do número de diabéticos que necessitam de terapia substitutiva da função renal (SALGADO FILHO; FARIA, 2003, p. 913). A própria doença aumenta os riscos para eventos cardiovasculares como coronariopatias, doença arterial periférica e doença vascular cerebral (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2003, P. 05, 06).

De acordo com a OMS, as doenças cardiovasculares aparecem como a segunda maior causa de morte no mundo e a DM constitui “a ponta do iceberg dos fatores de risco para doenças cardiovasculares que também incluem hipertensão, dislipidemia e obesidade”, fechando os critérios necessários para a SM (ZIMMET; 1999, p. 499-518 apud TORQUATO; MONTENEGRO JÚNIOR; VIANA, 2003). Zimmet (1999 apud TORQUATO; MONTENEGRO JÚNIOR; VIANA, 2003) ainda afirma que a conseqüência natural será uma epidemia de DAC além das complicações microvasculares da DM.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Neste estudo, caso-controle, 30 pacientes asmáticos atendidos em ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto no período de março de 2005 a dezembro de 2005, foram avaliados com aprovação do comitê de ética do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade superior à 15 anos, referenciados para aquele ambulatório, asmáticos, em uso de GCs ou não. Era indispensável o consentimento escrito dos voluntários (Apêndice A). Excluiu-se os pacientes com diagnóstico prévio de DM2 e idade inferior a 15 anos. A população em questão foi dividida em dois grupos: grupo controle (aqueles que não faziam uso de GC) e grupo estudo (pacientes que fazem uso de GC).

Registrou-se através de entrevista e questionário dados relativos a sexo, idade, peso, altura, IMC, CA, PA, história familiar de DM e tempo de doença diagnosticada em todos os pacientes atendidos. Tempo de uso de GC, GC utilizado, frequência de uso, dosagem e via de administração foram registrados apenas nos pacientes que não faziam parte do grupo controle.

O peso corporal dos indivíduos foi verificado com balança digital, estando os mesmo descalços e com roupas leves. A altura foi medida com ajuda de estadiômetro. A CA foi medida com fita métrica, ao nível da cicatriz umbilical. A PA foi verificada com o paciente sentado, por no mínimo 5 minutos, usando-se esfigmomanômetro com manguito de 12 cm X 23 cm.

O IMC foi calculado dividindo o valor do peso em quilogramas pelo quadrado da altura, medida em metros.

Os níveis séricos do colesterol total e suas frações, e os valores séricos da glicemia de jejum foram dosados utilizando-se método enzimático com o kit Boehringer. Os pacientes também estiveram submetidos ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG) caso a glicemia de jejum fosse igual ou superior a 100 mg/dL. O teste oral de tolerância à glicose foi realizado no laboratório do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Após 12 horas de jejum, com o paciente em repouso, coletou-se uma amostra de sangue acrescentando anticoagulante (glicemia plasmática), após é ofertado por via oral 75g de glicose para o paciente e, após 2 horas, é feita nova coleta de sangue para dosagem da glicemia plasmática. Os demais exames

também foram realizados no laboratório do Hospital Barros Barreto e fazem parte da rotina diagnóstica do paciente.

Para a análise dos dados utilizou-se o programa Microsoft Excel versão 2000, com geração de estatística e figuras e o programa Biostat 3.0 com os testes “t” de Student, Mann-Whitmann e Exto de Fisher.

5. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

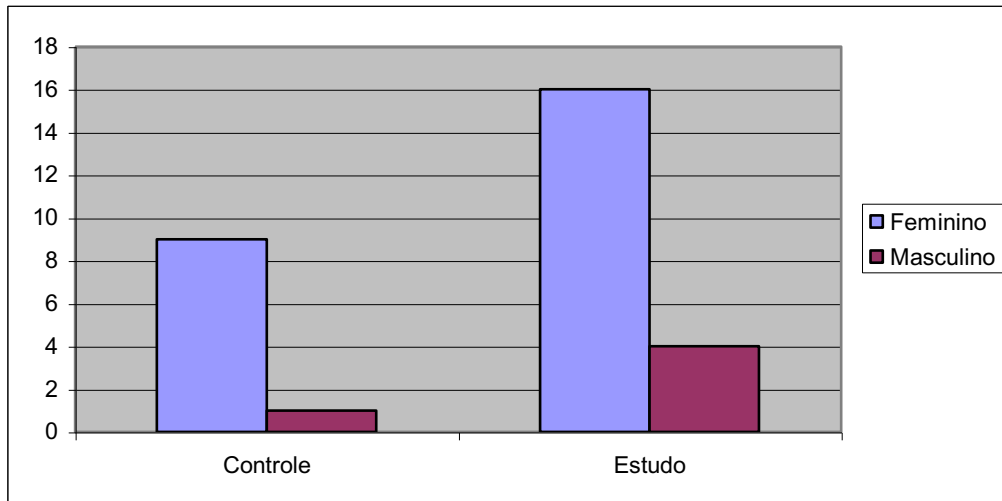
O presente trabalho, de acordo com a Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, contempla os quatro referenciais básicos da bioética, quais sejam: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto – UFPA em 06 de abril de 2005 (Anexo D).

É importante ressaltar que esta pesquisa envolve seres humanos de maneira indireta, já que manuseia dados e informações contidos no protocolo de pesquisa e nos resultados de exames (Apêndice B).

6. RESULTADOS

De acordo com a casuística empregada, verificou-se a prevalência do sexo feminino, com 25 indivíduos (83, 4%) e 5 indivíduos do sexo masculino (16,6%).

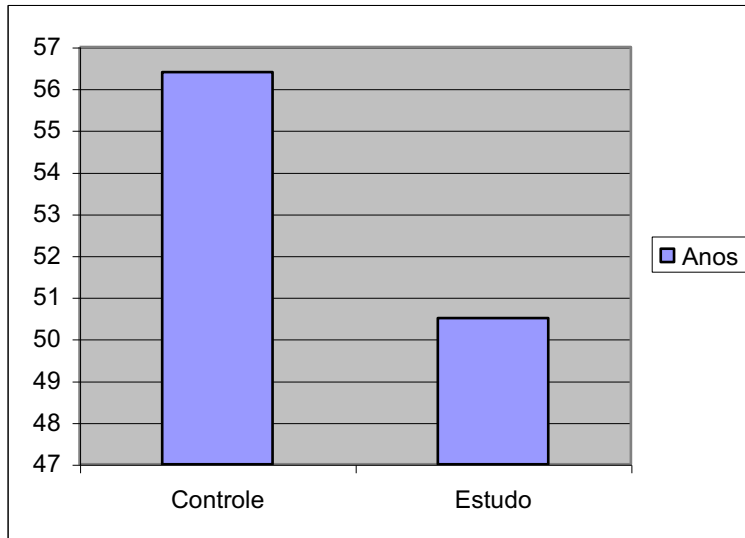
FIGURA 1



Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 1: Distribuição dos pacientes asmáticos quanto ao sexo no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

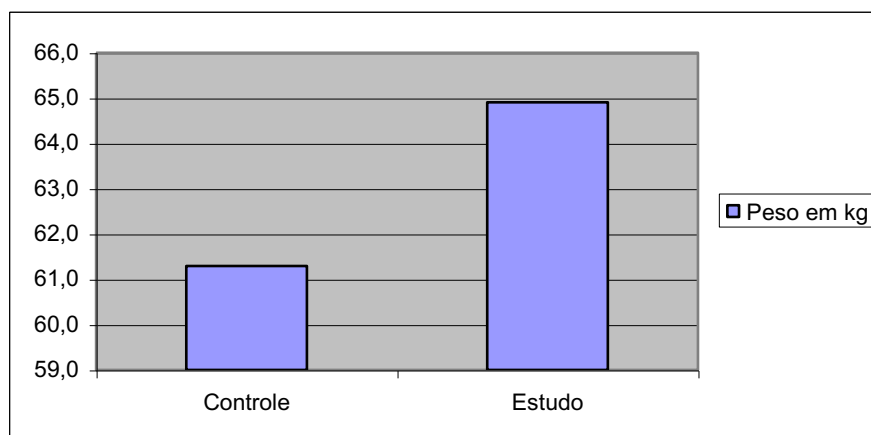
No grupo controle a média aritmética (média \pm dp) das idades é de $56,4 \pm 15$ anos e no grupo estudo $50,5 \pm 14,67$ anos.

FIGURA 2

Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 2: Média Aritmética da idade dos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

Este estudo demonstrou que no grupo controle a média aritmética (média \pm dp) do peso em quilogramas (kg) é de $61,3 \pm 10,2$ enquanto no grupo estudo é de $64,9 \pm 15,7$ kg. Foi utilizado o teste "t" de Student com $p = 0,2529$ NS.

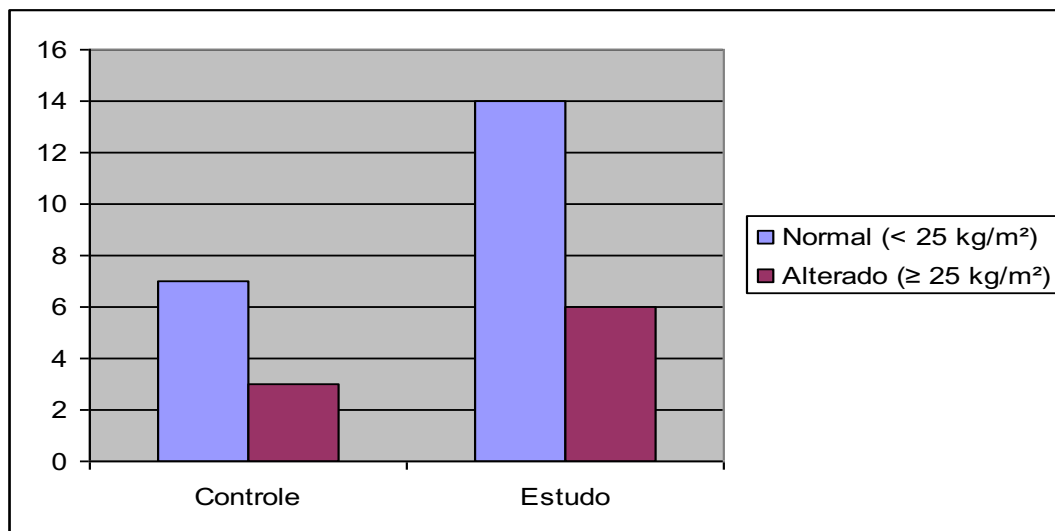
FIGURA 3

Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 3: Média Aritmética do peso em kg dos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

Na casuística empregada, no total de 21 (70%) indivíduos, 7 (23,3%) e 14 (46,7%), nos grupos controle e estudo, respectivamente, apresentam IMC normal, ou seja menor que 25 kg por metro (m) quadrado, no entanto no total de 9 (30%) indivíduos, 3 (10%) e 6 (20%) apresentam IMC alterado ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$), com média (média \pm dp) de $25,78 \pm 3,46 \text{ kg/m}^2$ no grupo controle e $26,5 \pm 5,56 \text{ kg/m}^2$ no grupo estudo. Foi utilizado o teste “t” de Student com $p= 0,356 \text{ NS}$.

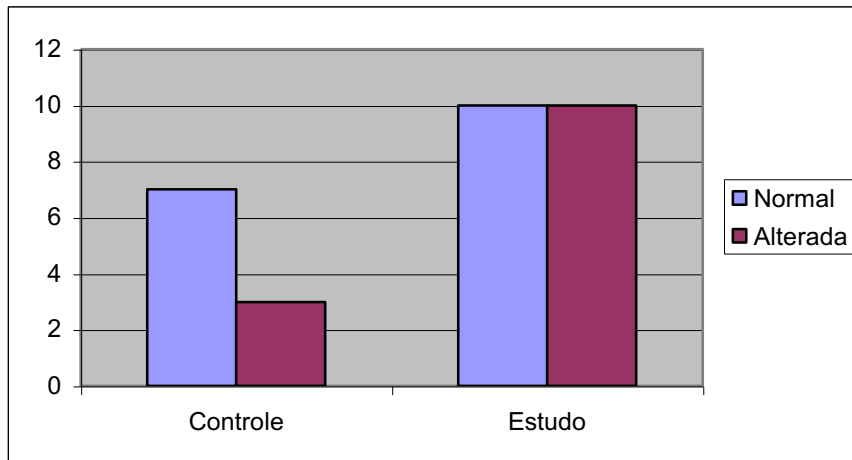
FIGURA 4



Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 4: Medida do IMC em kg/m^2 dos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

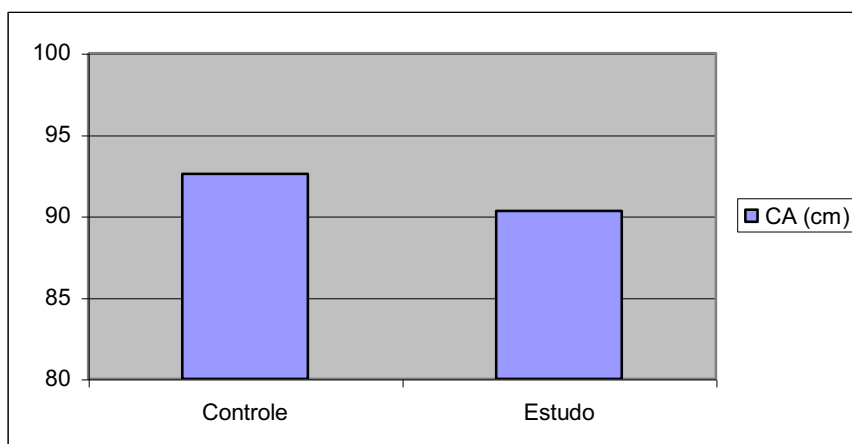
Foram tomadas as medidas da PA, e classificou-se os indivíduos em 2 grupos: os de PA normal, com PA < 130 milímetros de mercúrio (mmHg) ou < 85 mmHg; e os de PA alterada ($\geq 130 \text{ mmHg}$ ou $\geq 85 \text{ mmHg}$). O grupo controle apresenta num total de 10 indivíduos, 7 (23,3%) e 3 (10%) pacientes com PA normal e alterada, respectivamente. O grupo estudo apresenta valores equivalentes de 10 (33,35%) em ambas alterações da PA, no total de 20 indivíduos.

FIGURA 5

Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 5: Distribuição dos pacientes asmáticos quanto à medida da PA em mmHg no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

No parâmetro medida da CA, foram quantificados somente o sexo feminino devido o número significativo deste na amostragem (total de 25 indivíduos). No sexo feminino na média aritmética (média \pm dp) de ambos os grupos, é de $92,6 \pm 10,4$ e $90,3 \pm 15,8$ em centímetros (cm), nos grupos controle e estudo, respectivamente. Foi utilizado o teste Mann-Whitney com $p = 0,928$ NS (dados não-paramétricos).

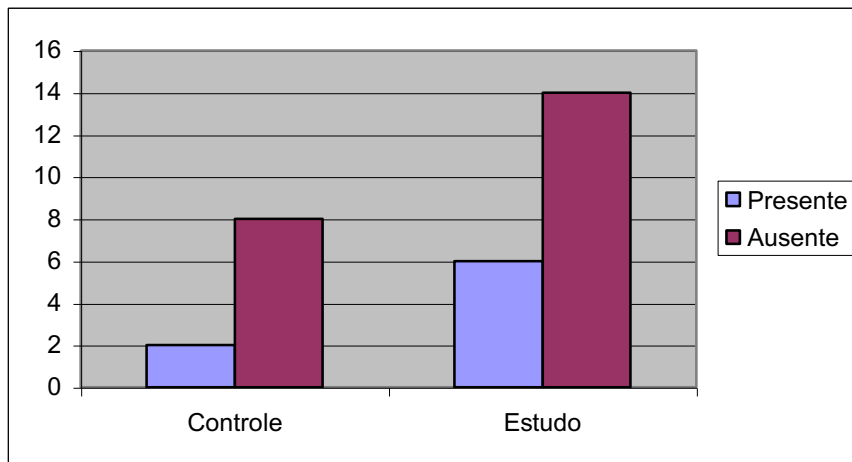
FIGURA 6

Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 6: Média Aritmética da medida da CA no sexo feminino dos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

No quesito história familiar de diabetes (HFD), verificou-se que no grupo controle havia 2 ($\cong 6,67\%$) e no grupo estudo 6 (20%) indivíduos com HFD; enquanto 8 ($\cong 26,67\%$) e 14 ($\cong 46,67\%$) não apresentavam HFD, num total de 30 indivíduos.

FIGURA 7

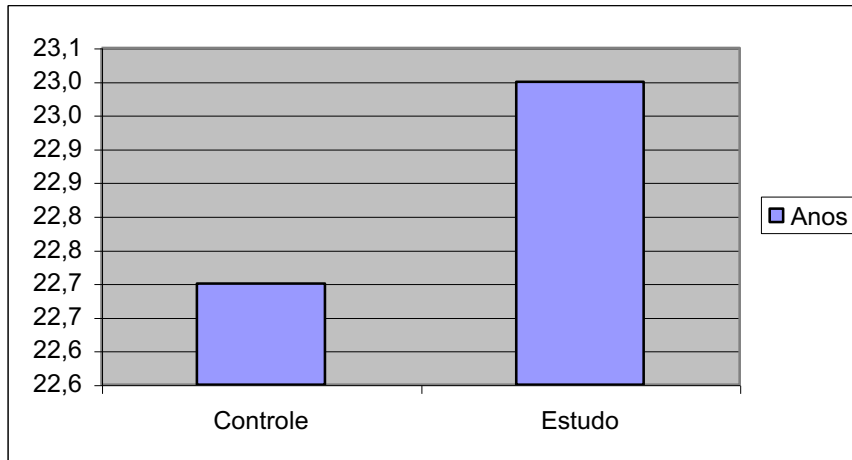


Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 7: Distribuição dos pacientes asmáticos quanto à presença ou não de HFD no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

O tempo de doença (asma) diagnosticada segundo a média aritmética (média \pm dp) é de $22,7 \pm 20,2$ anos no grupo controle e $23,0 \pm 21,0$ anos no grupo estudo.

FIGURA 8

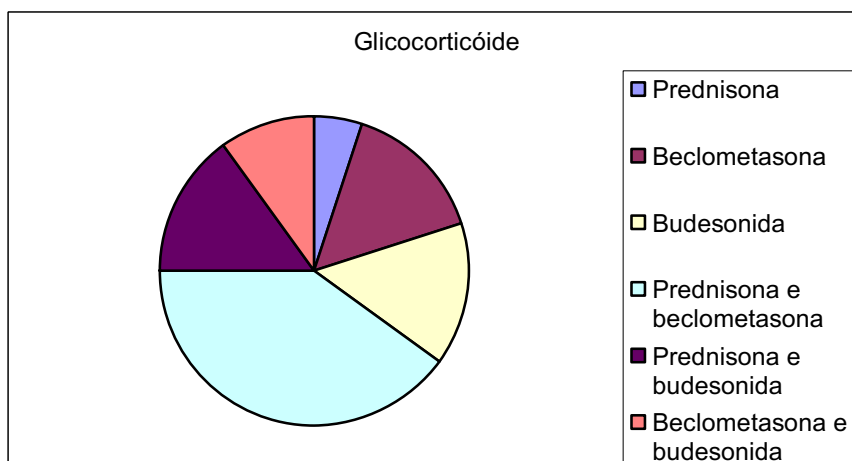


Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 8: Média Aritmética do tempo de doença diagnosticada dos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

Neste estudo, verificou-se dos 20 componentes do grupo estudo, 8 (40%) faziam uso de prednisona e beclometasona, 3 (15%) faziam uso de prednisona e budesonida, 3 (15%) faziam uso de beclometasona, 3 (15%) faziam uso de budesonida, 2 (10%) faziam uso de beclometasona e budesonida, e apenas 1 (5%) fazia uso de prednisona.

FIGURA 9

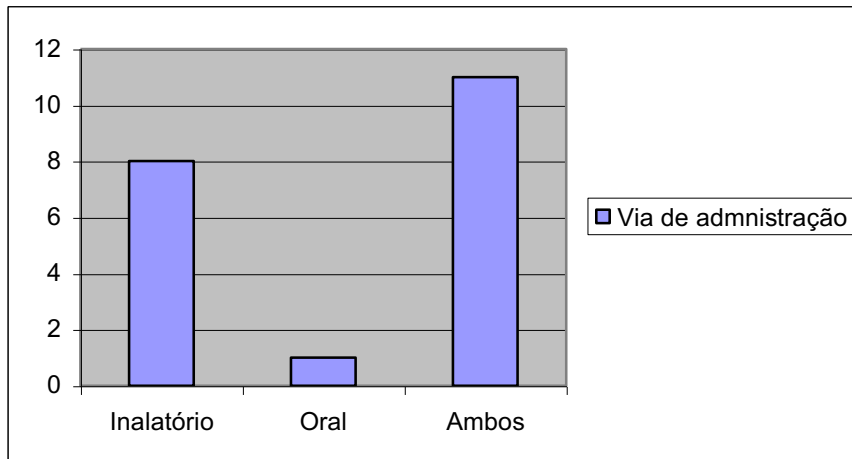


Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 9: Prevalência do uso de glicocorticóides nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

Segundo os dados colhidos no protocolo de pesquisa dos pacientes que faziam uso de GC (total de 20 indivíduos), apenas 5% (1 caso) fazia uso de GC oral (prednisona), 40% (8 casos) fazia uso de GC inalatório (beclometasona ou budesonida) e 55% (11 casos) fazia uso de ambas as vias de administração.

FIGURA 10

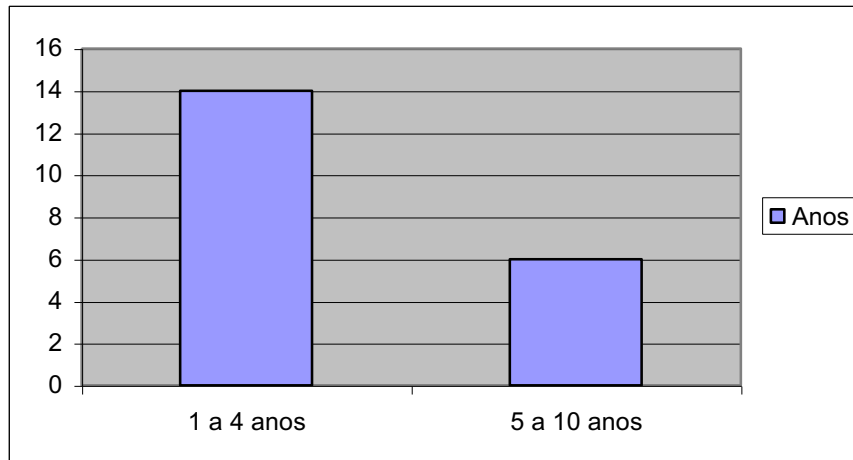


Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 10: Prevalência das vias de administração de GCs nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

No parâmetro tempo de uso de GC, os pacientes asmáticos foram divididos em dois grupos. No total de 20 indivíduos, o grupo que fazia uso de 1 a 4 anos possuía 14 casos (70%) enquanto o grupo que fazia uso de 5 a 10 anos 6 casos (30%). A média aritmética (média \pm dp) é de $4,0 \pm 3,8$ anos.

FIGURA 11



Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 11: Distribuição dos pacientes asmáticos quanto ao tempo de uso de GC em anos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

Foi calculada a dose semanal de GC de acordo com a frequência de uso, apresentando médias aritmética (média \pm dp) de $412 \pm 371,7 \mu\text{g}$, $64,17 \pm 38,01 \text{ mg}$, e $753,85 \pm 433,23 \mu\text{g}$ de budesonida, prednisona e beclometasona, respectivamente.

TABELA 1

Dose semanal total			
	Budesonida (μg)	Prednisona (mg)	Beclometasona (μg)
Média	412	64,17	753,85
Desvio padrão	371,71	38,01	433,23

Fonte: protocolo de pesquisa.

Tabela 1: Média Aritmética da medida da dose semanal de GC de acordo com a frequência de uso nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

De acordo com seguimento do protocolo de pesquisa, os resultados laboratoriais dos pacientes (total de 20 indivíduos) que se submeteram aos exames prescritos variaram em média aritmética (média \pm dp) de $241,5 \pm 60,61$ e $212,8 \pm 46,37 \text{ mg/dL}$ de colesterol total

utilizando o teste Mann-Whitney com $p = 0,27$ NS (dados não-paramétricos); $66,8 \pm 27,47$ e $54,4 \pm 13,31$ mg/dL de HDL utilizando o teste Mann-Whitney com $p = 0,248$ NS (dados não-paramétricos); $148,5 \pm 52,12$ e $140,0 \pm 33,28$ mg/dL de LDL utilizando o teste “t” de Student com $p = 0,30$ NS; $150,7 \pm 66,19$ e $95,6 \pm 37,52$ mg/dL de triglicerídeos utilizando o teste Mann-Whitney com $p = 0,05$ S, evidenciando triglicerídeos mais altos de forma significativa nos pacientes que usam GC; $96,7 \pm 6,89$ e $95,5 \pm 15,79$ mg/dL na glicemia em jejum; $131,3 \pm 28,47$ e $126,8 \pm 37,67$ mg/dL após TOTG utilizando o teste Exto de Fisher com $p = 0,55$ NS em ambas medidas de glicemia.

TABELA 2

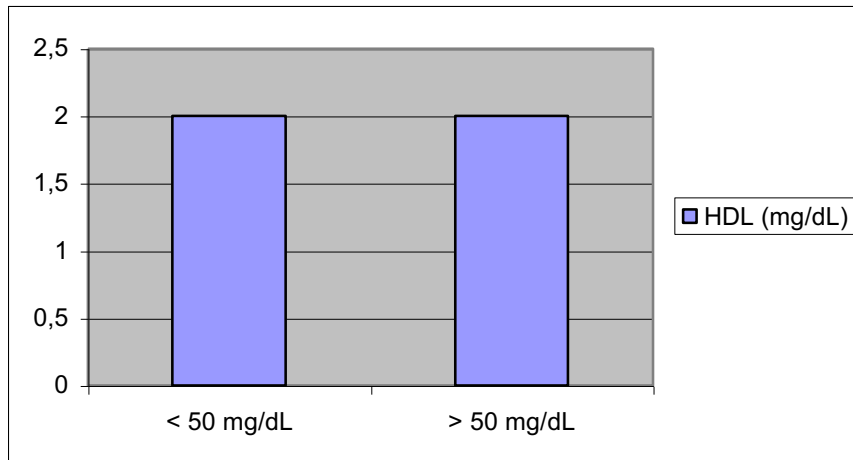
	Colesterol			TG (mg/dl)	Glicemia	
	Colesterol Total (mg/dL)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)		Jejum	Após TOTG
Controle						
Média	241,5	66,8	148,5	150,7	96,7	131,3
Desvio padrão	60,61	27,47	52,12	66,19	6,89	28,47
Estudo						
Média	212,8	54,4	140	95,6	95,5	126,8
Desvio padrão	46,37	13,31	33,28	37,52	15,79	37,67

Fonte: protocolo de pesquisa.

Tabela 2: Valores laboratoriais do colesterol total e frações e triglicerídeos no grupo estudo dos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

Foram quantificados os valores do HDL do grupo estudo (total de 20 indivíduos) de acordo com o sexo, dividindo-se o sexo masculino em dois subgrupos, com valores abaixo ou acima de 50 mg/dL de HDL; e no sexo feminino subgrupos com valores abaixo ou acima de 40 mg/dL de HDL. Houve 50% (2 casos) de incidência em ambos os subgrupos no sexo masculino; enquanto que no sexo feminino a incidência foi de 100% (16 casos) com HDL acima de 40 mg/dL.

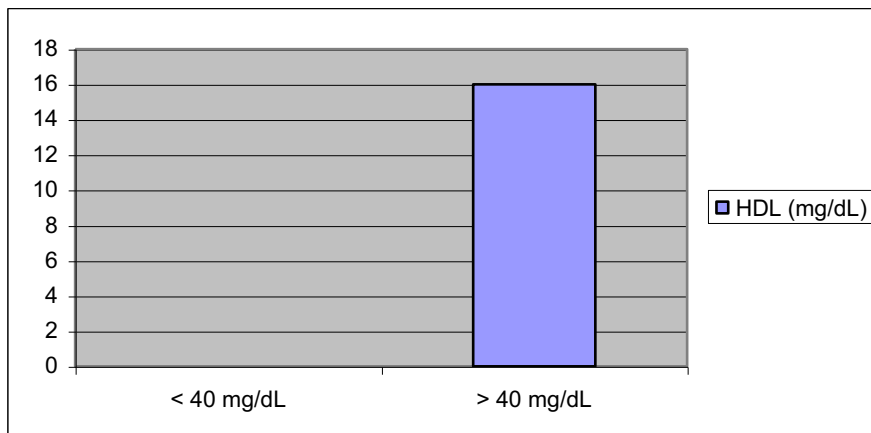
FIGURA 12



Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 12: Valores de HDL no sexo masculino do grupo estudo nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

FIGURA 13



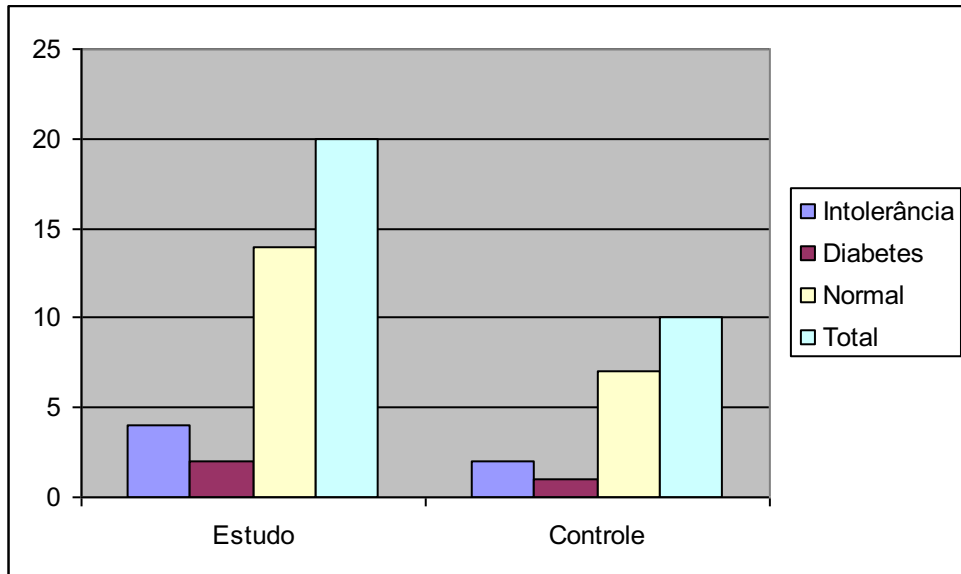
Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 13: Valores de HDL no sexo feminino do grupo estudo nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

A prevalência de alterações glicêmicas no grupo estudo foi de 20% (4 casos) de tolerância diminuída (intolerância de jejum ou após TOTG), 10% (2 casos) de valores glicêmicos para o diagnóstico de diabetes e 70% (14 casos) com glicemia normal, fazendo um total de 20 indivíduos (100%). No grupo controle 20% (2 casos) de tolerância diminuída

(intolerância de jejum ou após TOTG), 10% (1 caso) com valor glicêmico para o diagnóstico de diabetes e 70% (7 casos) com glicemia normal, fazendo um total de 10 indivíduos (100%). Foi verificado Odds Ratio = 1.

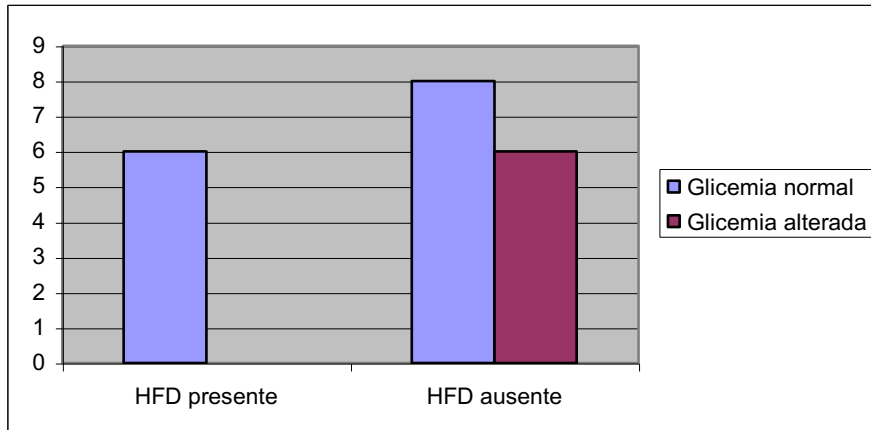
FIGURA 14



Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 14: Prevalência das alterações na glicemia do grupo estudo nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

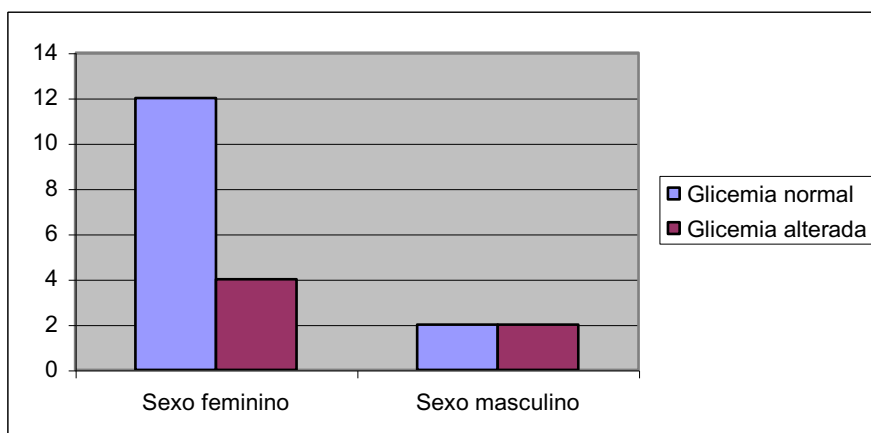
Verificou-se no grupo estudo), num total de 20 indivíduos, que todos os indivíduos (6 casos com história familiar de diabetes (HFD) presente não possuíam alterações na glicemia, porém nos indivíduos com HFD ausente 8 (40%) a glicemia estava normal e em 6 (30%) a glicemia estava alterada.

FIGURA 15

Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 15: Distribuição dos pacientes do grupo estudo com HFD no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

Também foi analisada as alterações glicêmicas de acordo com o sexo no grupo estudo. Glicemia alterada foi verificada em 4 (20%) e 2 (10%) dos casos nos sexos feminino e masculino, respectivamente; glicemia normal foi verificada em 12 (60%) no sexo feminino e 2 (10%) no sexo masculino, respectivamente, num total de 20 indivíduos.

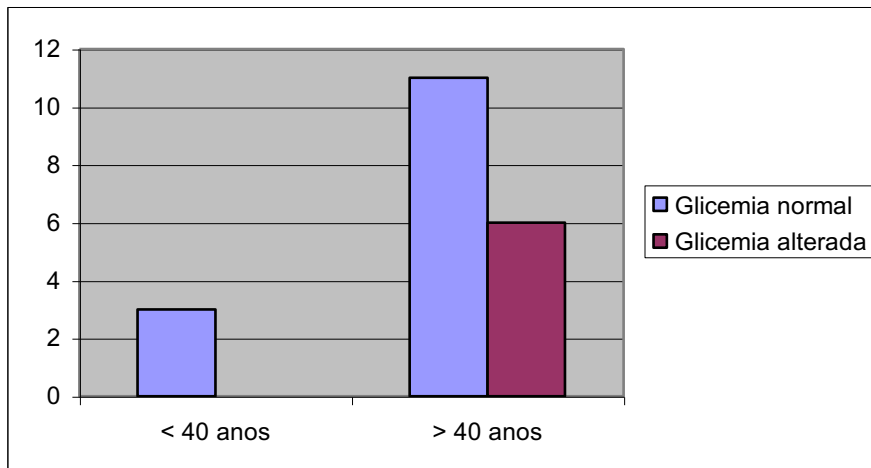
FIGURA 16

Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 16: Prevalência das alterações na glicemia do grupo estudo de acordo com o sexo nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

Com relação à idade, dividiu-se os indivíduos em dois grupos: aqueles com mais de 40 anos e aqueles com menos de 40 anos de idade (devido esta ser a idade limítrofe para maior incidência de DM2). No grupo estudo (total de 20 indivíduos), houve 15% (3 casos) de pacientes com idade abaixo de 40 anos que apresentavam glicemia normal e 30% (6 casos) com glicemia alterada enquanto nos indivíduos acima de 40 anos 55% (11 casos) e 30% (6 casos) apresentavam glicemia normal e glicemia alterada, respectivamente.

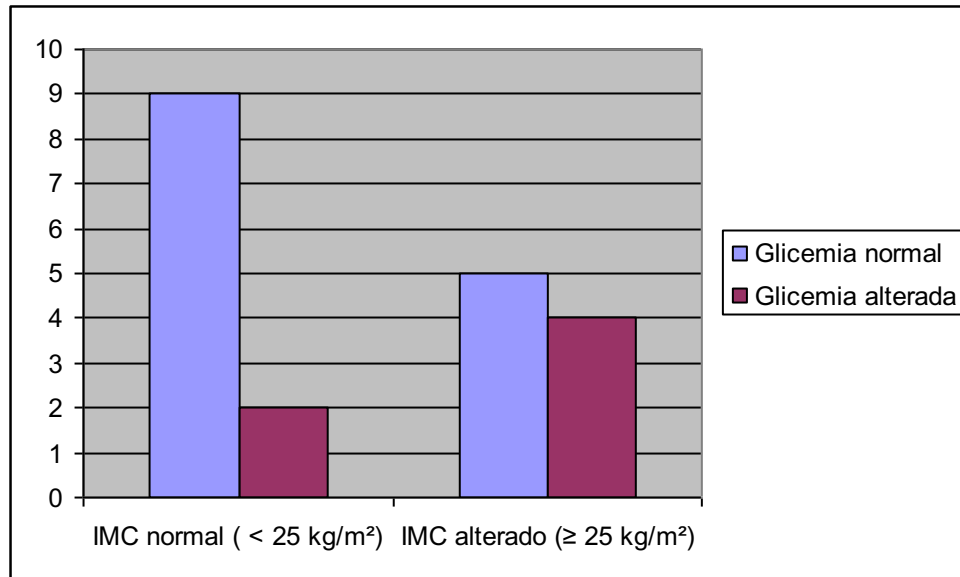
FIGURA 17



Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 17: Prevalência das alterações na glicemia do grupo estudo de acordo com a idade nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

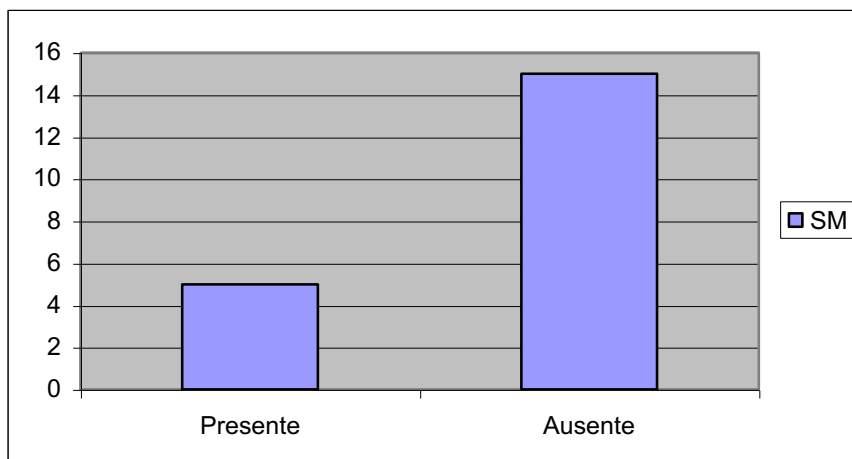
No grupo estudo (total de 20 indivíduos) o IMC foi quantificado de acordo com o valor limítrofe para o sobrepeso. 9 (45%) e 2 (10%) dos pacientes com IMC normal apresentavam glicemia normal; 5 (25%) e 4 (20%) dos pacientes com IMC alterado apresentavam glicemia alterada, sendo que o total de 6 (\cong 67%) pacientes com glicemia alterada também apresentavam IMC alterado.

FIGURA 18

Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 18: Prevalência das alterações na glicemia do grupo estudo de acordo com o IMC nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

Foram avaliados os critérios para a SM nos pacientes do grupo estudo. 25% (5 casos) preenchiam no mínimo 3 critérios de inclusão enquanto 75% (15 casos) não preenchiam os 3 critérios mínimos, num total de 20 indivíduos.

FIGURA 19

Fonte: protocolo de pesquisa.

Figura 19: Alterações na glicemia do grupo estudo de acordo com a inclusão nos critérios para SM nos pacientes asmáticos atendidos no ambulatório de referência em pneumologia do

Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de março de 2005 a dezembro de 2005.

7. DISCUSSÃO

A prevalência de alterações glicêmicas no grupo estudo foi de 20% (4 casos) de tolerância diminuída (intolerância de jejum ou após TOTG), 10% (2 casos) de valores glicêmicos para o diagnóstico de diabetes e 70% (14 casos) com glicemia normal, fazendo um total de 20 indivíduos (100%). No grupo controle 20% (2 casos) de tolerância diminuída (intolerância de jejum ou após TOTG), 10% (1 caso) com valor glicêmico para o diagnóstico de diabetes e 70% (7 casos) com glicemia normal, fazendo um total de 10 indivíduos (100%). Foi verificado Odds Ratio = 1, ou seja a chance dos indivíduos que tomavam glicocorticóides de desenvolver alteração da tolerância à glicose ou diabetes foi a mesma do grupo controle, $p=0,6726$, IC = 0,901 a 5,24 (um intervalo muito amplo). Os valores glicêmicos foram quantificados de acordo com os critérios da OMS (1999, Anexo C). Não houve diferença significativa entre os grupos estudados.

A glicemia não esteve alterada de forma significativa no geral, isto talvez se deva a não adoção dos novos critérios diagnósticos de DM da ADA (2003) e porque nesta pesquisa o grupo controle não era ideal. Nos testes utilizados, somente os triglicerídeos estiveram mais altos de forma significativa nos pacientes que usam GC em comparação com o grupo controle. Nos experimentos de Freedman, Horwitz e Stern (1986 apud WANG, 2005) foi realizada adrenalectomia em ratos obesos de tipo Zucker e após houve a administração de GC. Depois da adrenalectomia evidenciou-se redução significativa dos níveis de insulina plasmática, glicose e triglicerídeos. Em seguida da administração de GC os níveis de insulina plasmática e triglicerídeos aumentaram. De acordo com Diamant e Shafir (1975 apud WANG, 2005) e Wang et al (1995 apud WANG, 2005), Wang (2005) cita que “no fígado, os GCs aumentam as atividades enzimáticas que envolvem a síntese de ácidos graxos e que promovem a secreção de lipoproteínas”. “ Os efeitos lipogênicos dos GCs no fígado são consistentes com os achados clínicos de que a terapia com GC causa acúmulo de triglicerídeos no fígado.” (ITOH, 1977; NANKI, KOIKE, MIYASAKA, 1999; DOURAKIS, SEVASTIANOS, KALIOPI, 2002 apud WANG, 2005).

Signoretti (2005) em seu estudo com 58 pacientes com DM e outras patologias associadas, verificou 4 casos de desenvolvimento de DM em pacientes que faziam uso crônico de GCs

orais: 1 paciente tinha neoplasia cerebral recidivada, 1 paciente era portador de neoplasia pulmonar, 1 paciente portador de câncer de mama metastático e 1 paciente tinha neoplasia de pequenas células pulmonares. Ressalta-se que nenhum dos pacientes apresentavam DM diagnosticada anteriormente. (SIGNORETTI, 2005, p. 39,47,73,88).

Nesta pesquisa evidenciou-se que no grupo estudo todos os indivíduos (6 casos, 30%) com história familiar de diabetes (HFD) presente não possuíam alterações na glicemia, porém nos indivíduos com HFD ausente 8 (40%) a glicemia estava normal e em 6 (30%) a glicemia estava alterada. Lindhal et al (1999, p. 1988-1992 apud TORQUATO; MONTENEGRO JUNIOR; VIANA et al, 2003) conduziu um estudo em com 21.037 indivíduos em que a foi relativizado as alterações glicêmicas de acordo com HFD, idade e obesidade. É importante dizer que nos pacientes do estudo de Lindhal et al, não se sabe se estes pacientes faziam uso de GC. O achado é que mais de 70% dos indivíduos com glicemia alterada não apresentavam ligação com antecedentes familiares, o que concorda com estes resultados do presente estudo, em que não se achou correlação de HFD presente com hiperglicemia.

De acordo com o sexo, houve uma prevalência das alterações glicêmicas no sexo feminino em cerca de $\cong 66,7\%$, enquanto no sexo masculino com alterações a incidência foi de $\cong 33,3\%$. Este resultado está de acordo com as estimativas feitas no Diabetes Atlas (FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES, 2003, p. 12) em que a incidência de DM e intolerância à glicose é maior em 10% e 20%, respectivamente, no sexo feminino do que no sexo masculino. No estudo de Signoretti (2005), do total de 4 pacientes que desenvolveram DM após uso crônico de GC, 2 eram do sexo feminino e 2 do sexo masculino. Cita-se que além desses pacientes, uma paciente, 70 anos de idade, previamente portadora de DM2, com controle glicêmico à base do uso de metformina na dose de 850 mg 3 vezes ao dia, com asma crônica em uso crônico de GC (60 mg de prednisona ao dia) houve descompensação da DM, sendo a mesma hospitalizada para a realização de insulino terapia e diminuição das doses diárias de prednisona. (SIGNORETTI, 2005, p. 29). Isso ressalta o que Kater (2001, p. 926 apud VILAR, 2001) diz sobre a utilização de GC:

utilizá-los pelo menor tempo possível; dar preferência, quando possível a uma alternativa terapêutica menos deletéria, tentar associa-los com outra droga que diminua a necessidade de doses altas [...] informar detalhadamente o paciente e seus familiares sobre a possibilidade e magnitude de efeitos adversos [...] programar a suspensão gradual da medicação assim que possível [...] liberar o paciente somente quando a

doença de base tiver sido curada ou estiver em evidente remissão, os efeitos adversos controlados e o eixo HHA normal e capaz de responder às situações de estresse. (KATER, 2001, P. 926 apud VILAR, 2001)

Ainda de acordo com a Federação Internacional de Diabetes (2003, p. 9-12) as pessoas com idade de 40 a 59 anos são as mais acometidas com alterações na glicemia. Na casuística apresentada somente 30% dos pacientes com idade superior a 40 anos apresentavam glicemia alterada. A discrepância nesses resultados talvez ocorra devido ao pequeno contingente de indivíduos da amostra que faziam parte do grupo controle. Nos casos relatados por Signoretti (2005p. 29,39,47,73,88) a idade dos pacientes que apresentavam alterações glicêmicas e faziam uso crônico de GCs variou de 50 anos a 70 anos de idade.

Na casuística, as alterações na pressão arterial não foram significantes. No grupo estudo 50% (10 casos) apresentava pressão arterial elevada e 50% (10 casos) apresentava nível pressórico normal. Entretanto no relato de caso de Caldas e Schrank (2001) os indivíduos (3 no total) que faziam uso crônico de GC tópico (nasal) apresentavam PA de difícil manejo, citando o indivíduo em particular estudado com PA de 140X100 mmHg; e em todos os casos de Signoretti (2005) que faziam uso crônico de GC (3 no total) também tinham níveis pressóricos alterados.

Sabe-se que a obesidade também está presente em indivíduos com DM. Este estudo demonstrou que no grupo controle a média aritmética \pm dp do peso em kg é de $61,3 \pm 10,2$ enquanto no grupo estudo é de $64,9 \pm 15,7$ kg e evidenciou-se que na casuística empregada, 7 (23,3%) e 14 (46,7%), nos grupos controle e estudo, respectivamente, apresentam IMC normal, ou seja menor que 25 kg/m^2 , enquanto 3 (10%) e 6 (20%) apresentam IMC alterado ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$), com média \pm dp de $25,78 \pm 3,46 \text{ kg/m}^2$ no grupo controle e $26,5 \pm 5,56 \text{ kg/m}^2$ no grupo estudo. No grupo estudo 4 (20%) dos pacientes com IMC alterado, apresentavam glicemia alterada. Este resultado é semelhante aos resultados de Torquato et al (2003) que demonstrou uma prevalência de 22,6% de alterações no peso dos pacientes. No relato de caso de Caldas e Shrank (2001) em que 3 pacientes de uma mesma família faziam uso abusivo de descongestionante nasal à base de dexametasona, e desenvolveram supressão do eixo HHA, mencionam que ambos irmãos apresentavam-se com sobrepeso, com IMC de 31 kg/m^2 e 46 kg/m^2 , além de outras alterações mencionadas a seguir. Segundo Hauner, Schimid e Pfeiffer (1987 apud WANG, 2005) e Hauner et al (1989 apud WANG, 2005) no tecido adiposo, os

GCs promovem a diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos, que poderia levar ao aumento de tecido gorduroso corporal..

Não existem dados representativos sobre a prevalência de SM na população brasileira. Segundo a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005, p. 8) em outras populações as taxas de SM variam de 12,4% a 28,5% nas mulheres e de 10,7% a 40,5% nos homens. Neste estudo de acordo com os critérios para a SM nos pacientes do grupo estudo, 25% (5 casos) preenchem no mínimo 3 critérios de inclusão enquanto 75% (15 casos) não preenchem os 3 critérios mínimos. Esse resultado pode ser atribuído a não utilização dos novos critérios de corte para a hiperglicemia propostos pela ADA (2003, p. 3160-3167) nos critérios para SM utilizados no Brasil e pelo pequeno número de pacientes pertencentes ao grupo controle.

Pesquisas tentam correlacionar a possibilidade de que a ação dos GCs pode estar implicada na gênese da SM. Essa noção é estabelecida e suportada em estudos com animais a partir dos efeitos metabólicos dos GCs. (WANG, 2005). Uma correlação foi observada entre metabólitos urinários totais de GC e o número das características da SM nos pacientes de Andrew et al (2002 apud WANG, 2005) . Ambas as taxas de secreção e o clearance periférico do cortisol nestes pacientes foram correlacionados positivamente com a pressão sistólica sanguínea, os níveis de glicose e insulina. De acordo com estes achados, na pesquisa de Rosmond, Dallman e Bjorntorp (1998 apud MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003) a secreção de cortisol relacionada com o estresse em uma população masculina com mais de 51 anos de idade demonstrou associação com pressão diastólica arterial, níveis de glicose e insulina. Diversos relatos adicionais sugerem também a correlação do aumento da atividade de GC com resistência à insulina, hiperglicemia e hipertensão arterial (WALKER et al, 1998; REYNOLDS et al, 2001; FILIPOVSKY et al, 2001 apud WANG, 2005). Embora um estudo de Strain et al (1982 apud WANG, 2005) indicasse que os níveis do cortisol do plasma diminuíram em mulheres obesas devido ao aumento do clearance metabólico, a resposta do cortisol mediante indução por estresse é correlacionada com a obesidade nos estudos independentes que sugerem a atividade aumentada do eixo HHA na obesidade. (MOYER et al, 1994; EPEL et al, 1999; LJUNG et al, 1996; MARIN et al, 1992; PASQUALI et al, 1993 apud WANG, 2005).

O uso crônico de glicocorticóides pode levar a resistência à insulina e diabetes mellitus, a não diferença entre o grupo em uso de corticóides e o grupo controle deve-se provavelmente ao pequeno número de indivíduos participantes deste grupo, uma vez que um grupo controle ideal deveria ter pelo menos o mesmo número de paciente do grupo estudado.

8. CONCLUSÕES

- Nos grupos controle e estudo foram quantificados valores de $96,7 \pm 6,89$ dp e $95,5 \pm 15,79$ dp mg/dL na glicemia em jejum; $131,3 \pm 28,47$ dp e $126,8 \pm 37,67$ dp mg/dL após TOTG.
- No grupo estudo a prevalência de alterações glicêmicas foi de 20% (4 casos) de tolerância diminuída (intolerância de jejum ou após TOTG), 10% (2 casos) de valores glicêmicos para o diagnóstico de diabetes e 70% (14 casos) com glicemia normal, fazendo um total de 20 indivíduos (100%). No grupo controle 20% (2 casos) de tolerância diminuída (intolerância de jejum ou após TOTG), 10% (1 caso) com valor glicêmico para o diagnóstico de diabetes e 70% (7 casos) com glicemia normal, fazendo um total de 10 indivíduos (100%). Foi verificado Odds Ratio = 1, ou seja a chance dos indivíduos que tomavam GCs de desenvolver alteração da tolerância à glicose ou diabetes foi a mesma do grupo controle. Esse resultado ocorreu provavelmente devido o grupo controle ter sido pequeno.
- Não houve correlação do uso crônico de GC com alterações na glicemia. Entretanto, salienta-se que devido a pequena amostragem, talvez os resultados não sejam condizentes com a realidade.
- Os níveis de triglicérides estão relacionados com o uso crônico de GC.
- Indivíduos com idade superior a 40 anos foi a faixa etária mais atingida por alterações glicêmicas.
- O IMC esteve alterado na maioria dos pacientes com hiperglicemia.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus.** *Diabetes Care*, 26: 3160-3167, 2003. Disponível em:
<http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/26/11/3160>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION . **American Diabetes Association Position Statement. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** *Diabetes Care*, v. 27, supl 1, p. S5–S10, 2004 **apud** SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** . vol . 84, suplemento 1. p. 8,9, abr. 2005

ANDREW, R. et al. **Glucocorticoid metabolism and the Metabolic Syndrome: associations in an elderly cohort.** *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002, 110(6):284-290 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. **Nutr Metab** (Lond). 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006

ANDREWS, R. C.; WALKER, B. R. **Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets.** *Clin Sci*: 1999 **apud** MATOS, A. F. G.; MOREIRA, R. O.; GUEDES, E. P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica, Brasil, 2003. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400013&lng=pt&nrm=iso.

Acesso em: 24 outubro 2004.

ARGAUD, D. et al. **Regulation of rat liver glucose-6-phosphatase gene expression in different nutritional and hormonal states: gene structure and 5'-flanking sequence.** *Diabetes* 1996, 45(11):1563-1571 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. **Nutr Metab** (Lond). 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

BERNIER, J. et al. **Decreased corticosteroid-binding globulin in burn patients: relationship with interleukin-6 and fat in nutritional support.** *Crit Care Med.* 1998;26:452–460 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond).* 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

BUJALSKA, I. et al. **Human 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase: studies on the stably transfected isoforms and localization of the type 2 isozyme within renal tissue.** *Steroids.* 1997;62:77–82 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond).* 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

CALDAS, D.; SCHRANK, Y. **Síndrome de Cushing por uso abusivo de descongestionante nasal contendo dexametasona: Relato de caso,** Brasil, 2001. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992001000600018&lng=pt&nrm=iso.

Acesso em: 24 outubro 2004.

CHEHAB, F. F.; LIM, M. E.; LU, R. **Correction of the sterility defect in homozygous obese females mice by treatment with the human recombinant leptin.** *Nat Genet:* 1996 **apud** MATOS, A. F. G.; MOREIRA, R. O.; GUEDES, E. P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica, Brasil, 2003. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400013&lng=pt&nrm=iso.

Acesso em: 24 outubro 2004.

DEFRONZO, R.A, FERRANNINI, E. **Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease.** *Diabetes Care*. 1991;14:173–194 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>
Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

DIAMANT, S., SHAFRIR, E. **Modulation of the activity of insulindependent enzymes of lipogenesis by glucocorticoids.** *Eur J Biochem* 1975, 53(2):541-546 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>
Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

DOURAKIS, S. P., SEVASTIANOS, V. A., KALIOPI, P. **Acute severe steatohepatitis related to prednisolone therapy.** *Am J Gastroenterol* 2002, 97(4):1074-1075 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>
Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

EPEL, E. E. et al. **Stress-induced cortisol, mood, and fat distribution in men.** *Obes Res* 1999, 7(1):9-15 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>
Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES. **Diabetes atlas**. 2.ed. Bélgica, 2003. p. 7-12. Disponível em :<http://www.eatlas.idf.org/e-atlas>
Acesso em: 17 de outubro de 2005.

FELIG, P.; FROHMAN, L. A. **Endocrinology and Metabolism**. 4th ed. McGraw-Hill, 2001. p. 875-887 **apud** YOUNG, E. C., PIRES, M.L.E., LIMA, M. B. C. Abordagem terapêutica no

Diabetes Mellitus tipo 2. **Cadernos Brasileiros de Medicina**. 2001; vol. 14: nº 1,2,3 e 4.

Disponível em: <http://www.unirio.br/ccbs/revista/cadbra2001/endocrinologia.htm>

Acesso em: 7 de abril de 2006.

FILIPOVSKY, J. et al. **The relationship of blood pressure with glucose, insulin, heart rate, free fatty acids and plasma cortisol levels according to degree of obesity in middle-aged men.** **J Hypertens** 1996, 14(2):229-235 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid

action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. **Nutr Metab (Lond)**. 2005; 2: 3.

Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

FREEDMAN, M. R., HORWITZ, B.A., STERN, J.S. **Effect of adrenalectomy and**

glucocorticoid replacement on development of obesity. **Am J Physiol** 1986, 250(4 Pt 2):R595-R607 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of

the Metabolic Syndrome. **Nutr Metab (Lond)**. 2005; 2: 3. Disponível em:

<http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

FRIEDMAN, J.E. et al. **Glucocorticoids regulate the induction of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene transcription during diabetes.** **J**

Biol Chem 1993, 268(17):12952-12957 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. **Nutr Metab (Lond)**. 2005; 2: 3.

Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

GALLANT, C., KENNY, P. **Oral glucocorticoids and their complications.** **J Am Acad Dermatol**. 1986;14:161-177 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the

pathophysiology of the Metabolic Syndrome. **Nutr Metab (Lond)**. 2005; 2: 3. Disponível

em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

GOMES, M. B. Epidemiologia do Diabetes tipo 2. In: BANDEIRA, F. **Endocrinologia e diabetes**. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. p. 800-802.

GRANNER. Hormônios da córtex adrenal. In: MURRAY, R.K. et al. **Harper: Bioquímica**. 8. ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p.550-558.

GRASA, M. M. et al. **Corticosterone binding to tissues of adrenalectomized lean and obese Zucker rats. Horm Metab Res.** 1998; 30:699–704 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. **Nutr Metab (Lond)**. 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

GRASSI, G. et al. **Sympathetic activation in obese normotensive subjects.** Hypertension: 1995 **apud** MATOS, A. F. G.; MOREIRA, R. O.; GUEDES, E. P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica, Brasil, 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400013&lng=pt&nrm=iso.

Acesso em: 24 outubro 2004.

GROSS, Jorge Luiz, FERREIRA, Sandra R.G. e OLIVEIRA, José Egídio de. **Glicemia pós-prandial. Arq Bras Endocrinol Metab.** Dez. 2003, vol.47, no.6, p.728-738. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000600017&lng=pt&nrm=iso. ISSN 0004-2730.

Acesso em: 07 de abril de 2006.

GRUBER, W., LANDER, T., LEESE, B., et al. **The Economics of Diabetes and Diabetes Care.** International Diabetes Federation. Brussels: Belgium; 1998 **apud** TORQUATO, M. T. C. G., MONTENEGRO JUNIOR, R. M., VIANA, L. A. L. *et al.* Prevalência de diabetes mellitus e intolerância a glicose na população urbana de 30 a 69 anos em Ribeirão Preto (SP) - Brasil. **Sao Paulo Med. J.** [online]. 2003, vol.121, no.6, p.224-230. Disponível em : http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802003000600002&lng=pt&nrm=iso

Acesso: em 08 de janeiro de 2006.

HANSON, R.L. **Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiological studies.** *Am J Epidemiol* 2000;152:190-8 **apud** ROSENBAUM, P., FERREIRA, S. R. G. Uma atualização em risco cardiovascular da síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* [online]. jun. 2003, vol.47, no.3, p.220-227. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000300004&lng=pt&nrm=iso

Acesso: em 08 de janeiro de 2006.

HAUNER, H. et al. **Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium.** *J Clin Invest* 1989, 84(5):1663-1670 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006

HAUNER, H., SCHMID, P., PFEIFFER, E. F. **Glucocorticoids and insulin promote the differentiation of human adipocyte precursor cells into fat cells.** *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 64(4):832-835 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006

HAUTAMEN, A. **Synthesis and regulation of Sex hormone-binding globulin in obesity.** *Int J Obes*: 2000 **apud** MATOS, A. F. G.; MOREIRA, R. O.; GUEDES, E. P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica, Brasil, 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400013&lng=pt&nrm=iso.

Acesso em: 24 outubro 2004.

ITOH, S. et al. **Nonalcoholic fatty liver with alcoholic hyalin after long-term glucocorticoid therapy.** *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)* 1977, 24(6):415-418 **apud**

WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. **Nutr Metab** (Lond). 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

KATER, C. E. Aspectos práticos da corticoterapia. In: VILAR, L. **Endocrinologia clínica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001. p. 914-926.

KATER, C. E.; ZANELLA, M.T. Síndrome de Cushing e síndrome de hiperandrogenismo adrenocortical. In: PRADO: **Terapêutica**. 20. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001. p.357, 358.

KUMAR, V., ABBAS, AK. FAUSTO, N. **Robbins: Bases patológicas das doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 1243; 1249-1251

LINDHAL, B., WEINEHALL, L., ASPLUND, K., HALLMANS, G. **Screening for impaired glucose tolerance. Results from a population-based study in 21,057 individuals. Diabetes Care** 1999;22(12):1988-92 **apud** TORQUATO, M. T. C. G., MONTENEGRO JUNIOR, R. M., VIANA, L. A. L. *et al.* Prevalência de diabetes mellitus e intolerância a glicose na população urbana de 30 a 69 anos em Ribeirão Preto (SP) - Brasil. **Sao Paulo Med. J.** 2003, vol.121, no.6, p.224-230. Disponível em :

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802003000600002&lng=pt&nrm=iso

Acesso: em 08 de janeiro de 2006.

LINS, A., VALENÇA, M. Retinopatia Diabética. In: BANDEIRA, F. **Endocrinologia e diabetes**. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. p. 900.

LIVINGSTONE, C.; COLLINSON, M. **Sex steroids and insulin resistance**. Clin Sci: 2002 **apud** MATOS, A. F. G.; MOREIRA, R. O.; GUEDES, E. P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica, Brasil, 2003. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400013&lng=pt&nrm=iso.

Acesso em: 24 outubro 2004.

LJUNG, T. et al. **Inhibition of cortisol secretion by dexamethasone in relation to body fat distribution: a dose-response study.** *Obes Res* 1996, 4(3):277-282 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

MACCARIO, M. et al. **The GH/IGF-1 axis in obesity. Influence of neuro-endocrine and metabolic factors.** *Int J Obes*: 2000 **apud** MATOS, A. F. G.; MOREIRA, R. O.; GUEDES, E. P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica, Brasil, 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400013&lng=pt&nrm=iso.

Acesso em: 24 outubro 2004.

MANTHA, L., PALACIUS, E., DESHAIES, Y. **Modulation of triglyceride metabolism by glucocorticoids in diet-induced obesity.** *Am J Physiol* 1999, 277(2 Pt 2):R455-R464 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

MARIN, P. et al. **Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women.** *Metabolism*: 1992 **apud** MATOS, A. F. G.; MOREIRA, R. O.; GUEDES, E. P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica, Brasil, 2003. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400013&lng=pt&nrm=iso.

Acesso em: 24 outubro 2004.

MATOS, A. F. G.; MOREIRA, R. O.; GUEDES, E. P. **Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica**, Brasil, 2003. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400013&lng=pt&nrm=iso.

Acesso em: 24 outubro 2004.

MATOS, A. F. G. et al. **A obesidade estaria relacionada a um aumento no volume das adrenais?** Arq Bras Endocrinol Metab: 2000 **apud** MATOS, A. F. G.; MOREIRA, R. O.; GUEDES, E. P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica, Brasil, 2003. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400013&lng=pt&nrm=iso.

Acesso em: 24 outubro 2004.

MATTHEWS, D.R., HOSKER, J.P., RUDENSKY et al. **Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia** 1985;28:412-9 **apud** ROSENBAUM, P., FERREIRA, S. R. G. Uma atualização em risco cardiovascular da síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab.** [online]. jun. 2003, vol.47, no.3, p.220-227. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000300004&lng=pt&nrm=iso

Acesso: em 08 de janeiro de 2006.

MAYES, P. A. Gliconeogênese e controle da glicose sanguínea. In: MURRAY, R.K. et al. **Harper: Bioquímica**. 8. ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p. 194-204.

MELMED, S. **Insulin supresses growth hormone secretion by rat pituitary cells.** J Clin Invest: 1984 **apud** MATOS, A. F. G.; MOREIRA, R. O.; GUEDES, E. P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica, Brasil, 2003. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400013&lng=pt&nrm=iso.

Acesso em: 24 outubro 2004.

MOYER, A. E. et al. **Stress-induced Cortisol response and fat distribution in women. Obes Res** 1994, 2:255-262 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. **Nutr Metab** (Lond). 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

NANKI, T., KOIKE, R., MIYASAKA, N. **Subacute severe steatohepatitis during prednisolone therapy for systemic lupus erythematosus.** *Am J Gastroenterol* 1999, 94(11):3379 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **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). Final Report. Circulation.** *JAMA* 2001; 285: 2486-97 **apud** SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* . vol . 84, suplemento 1. p. 8,9, abr. 2005

NESTLER, J. E. **Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance (editorial).** *J Clin Endocrinol Metab*: 1994 **apud** MATOS, A. F. G.; MOREIRA, R. O.; GUEDES, E. P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica, Brasil, 2003. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400013&lng=pt&nrm=iso.

Acesso em: 24 outubro 2004.

OLIVARIOS, N. et al. Randomized controlled trial of structure personal care of diabetes type 2. *BMJ* 323-970, 2001 **apud** YOUNG, E. C., PIRES, M.L.E., LIMA, M. B. C. Abordagem terapêutica no Diabetes Mellitus tipo 2. *Cadernos Brasileiros de Medicina*. 2001; vol. 14: nº 1,2,3 e 4. Disponível em: <http://www.unirio.br/ccbs/revista/cadbra2001/endocrinologia.htm>

Acesso em: 07 de abril de 2006.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis**

and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1999. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf

Acesso em: 24 de outubro de 2004.

PASQUALI, R. et al. **The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution.** *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 77(2):341-346 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab* (Lond). 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

PEDROSA, C. P., FRYKBERG, R. G., MACEDO, G. Pé Diabético. In: BANDEIRA, F. **Endocrinologia e diabetes.** Rio de Janeiro: Medsi, 2003. p. 861.

PITTMAN, A.; TILLINGHAST, J. Alergia e Imunologia. In: CAREY, C.F.; LEE, H.H.; WOELTJE, K.F. **Washington manual de terapêutica clínica.** 29.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 238-244.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J.M. **Farmacologia.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 286, 347-352.

REACH, G. et al. **Cortisol metabolism and excretion in the isolated perfused rat kidney.** *Steroids.* 1977;30:621-635 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab* (Lond). 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

REAVEN, G.M. **Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension. Parallels between human disease and rodent models.** *Diabetes Care.* 1991;14:195-202 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab* (Lond). 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

REAVEN, G.M. **Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition.** *Annu Rev Med* 1993;44:121-31. Disponível em:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8476236&dopt=Abstract

Acesso em: 24 de outubro de 2004.

REYNOLDS, R. M. et al. **Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors.** *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86(1):245-250
apud WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

ROMAN, S.H., HARRIS, M.I. **Management of diabetes mellitus from a public health perspective.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26(3):443-74 **apud** TORQUATO, M. T. C. G., MONTENEGRO JUNIOR, R. M., VIANA, L. A. L. *et al.* **Prevalência de diabetes mellitus e intolerância a glicose na população urbana de 30 a 69 anos em Ribeirão Preto (SP) - Brasil.** *Sao Paulo Med. J.* [online]. 2003, vol.121, no.6, p.224-230. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802003000600002&lng=pt&nrm=iso

Acesso em: 08 de janeiro de 2006.

ROSENBAUM, P., FERREIRA, S. R. G. **Uma atualização em risco cardiovascular da síndrome metabólica.** *Arq Bras Endocrinol Metab.* jun. 2003, vol.47, no.3, p.220-227. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000300004&lng=pt&nrm=iso

Acesso em: 08 de janeiro de 2006.

ROSMOND, R.; DALLMAN, M. F.; BJORNTORP, P. **Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities.** *J Clin Endocrinol Met*: 1998 **apud** MATOS, A. F. G.; MOREIRA, R. O.;

GUEDES, E. P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica, Brasil, 2003. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400013&lng=pt&nrm=iso.

Acesso em: 24 outubro 2004.

SALGADO, B.L.; FARIA, M. S. Fisiologia do hipotálamo e da hipófise. In: BANDEIRA, F. **Endocrinologia e diabetes**. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. p. 57-59.

SALGADO FILHO, N., FARIA, M. S. Nefropatia Diabética. In: BANDEIRA, F. **Endocrinologia e diabetes**. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. p. 913.

SCHIMMER, B. P.; PARKER, K. Hormônio adreno-corticotrófico; esteróides adrenocorticais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. Ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996. p. 1083-1101.

SCHWARTZ, M. W. et al. **Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance**. *Endocr Ver*: 1992 **apud** MATOS, A. F. G.; MOREIRA, R. O.; GUEDES, E. P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica, Brasil, 2003. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400013&lng=pt&nrm=iso.

Acesso em: 24 outubro 2004.

SIGNORETTI, M. Q. G. **Estudo transversal e 58 pacientes hospitalizados por diabetes mellitus e outras patologias associadas**. Monografia apresentada ao Curso de Pós-graduação em nível de Especialização “*Latu Sensu*” em Endocrinologia e Metabologia Geral, do Instituto de Diabetes e Endocrinologia de Florianópolis – IDEF.

2005. Florianópolis. Disponível em:

<http://www.hospitaldecaridade.com.br/informativos/coluna/docs/monografiamarcelosignoretti.pdf>

Acesso: 07 de abril de 2006.

SIMÕES, C., BANDEIRA, F. Patogênese, Classificação e Diagnóstico do Diabetes Mellitus Tipo 2. In: BANDEIRA, F. **Endocrinologia e diabetes**. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. p. 805-812.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial**. *Arq Bras Cardiol*, v. 82, supl 4, p.1–40, 2004 **apud** SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* . vol . 84, suplemento 1. p. 8,9, abr. 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica**. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* . vol . 84, suplemento 1. p. 8,9, abr. 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Consenso Brasileiro sobre Diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2**. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2003. p. 5-7.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28. Suplemento 1. p. 6-28, jun. 2002.

SRIVASTAVA, L.S. et al. **Plasma cortisone concentration as measured by radioimmunoassay**. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;36:937–943 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

STRAIN, G. W. et al. **Sex difference in the influence of obesity on the 24 hr mean plasma concentration of cortisol**. *Metabolism* 1982, 31(3):209-212 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

TINNIKOV, A.A. et al. **Corticosteroid and immune responses to cardiac surgery. Steroids.** 1996; 61:411–415 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. **Nutr Metab (Lond).** 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

TORQUATO, M. T. C. G., MONTENEGRO JUNIOR, R. M., VIANA, L. A. L. *et al.* **Prevalência de diabetes mellitus e intolerância a glicose na população urbana de 30 a 69 anos em Ribeirão Preto (SP) - Brasil. Sao Paulo Med. J.** 2003, vol.121, no.6, p.224-230. Disponível em :

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802003000600002&lng=pt&nrm=iso

Acesso: em 08 de janeiro de 2006.

VALENTE, O. ATALLAH, A. N. Efeitos metabólicos e manuseio clínico dos corticosteróides. In: **PRADO: Terapêutica.** 20. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001. p. 1521.

VOGESER, M. et al. **Corticosteroid-binding globulin and free cortisol in the early postoperative period after cardiac surgery. Clin Biochem.** 1999;32:213–216 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. **Nutr Metab (Lond).** 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

WANG, C. N. et al. **Effects of dexamethasone on the synthesis, degradation, and secretion of apolipoprotein B in cultured rat hepatocytes. Arterioscler Thromb Vasc Biol** 1995, 15(9):1481-1491 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. **Nutr Metab (Lond).** 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

WANG, M. **The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome.** *Nutr Metab* (Lond). 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

WALKER, B.R. et al. Holton DW, Seckl JR, Webb DJ, Watt GC: **Increased glucocorticoid activity in men with cardiovascular risk factors.** *Hypertension*

1998, 31(4):891-895 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab* (Lond). 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

WALKER, E. A., STEWART, P.M. **11 β -hydroxysteroid dehydrogenase: unexpected connections.** *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14:334–339 **apud** WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab* (Lond). 2005; 2: 3. Disponível em: <http://www.biomed.com/>

Acesso em: 09 de janeiro de 2006.

YOUNG, E. C., PIRES, M.L.E., LIMA, M. B. C. **Abordagem terapêutica no Diabetes Mellitus tipo 2.** *Cadernos Brasileiros de Medicina.* 2001; vol. 14: nº 1,2,3 e 4. Disponível em: <http://www.unirio.br/ccbs/revista/cadbra2001/endocrinologia.htm>

Acesso em: 07 de abril de 2006.

ZIMMET, P.Z. **Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care.** *Diabetologia* 1999;42(5):499-518 **apud** TORQUATO, M. T. C. G., MONTENEGRO JUNIOR, R. M., VIANA, L. A. L. *et al.* Prevalência de diabetes mellitus e intolerância a glicose na população urbana de 30 a 69 anos em Ribeirão Preto (SP) - Brasil. *Sao Paulo Med. J.* [online]. 2003, vol.121, no.6, p.224-230.

Disponível em :

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802003000600002&lng=pt&nrm=iso

Acesso: em 08 de janeiro de 2006.

ZIMMET, P. et al. **Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players.** Ann NY Acad Sci, 1999 **apud** MATOS, A. F. G.; MOREIRA, R. O.; GUEDES, E. P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica, Brasil, 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400013&lng=pt&nrm=iso.

Acesso em: 24 outubro 2004.

Bibliografia Consultada

BRITO, I. C., LOPES, A. A.; ARAUJO, L. M. B. **Associação da cor da pele com diabetes mellitus tipo 2 e intolerância à glicose em mulheres obesas de Salvador, Bahia.** Arq Bras Endocrinol Metab. out. 2001, vol.45, no.5, p.475-480.

Disponível na em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302001000500011&lng=pt&nrm=iso

CARNEIRO, G., FARIA, A. N., R., FILHO, F. F. *et al.* **Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos.** Rev. Assoc. Med. Bras. jul./set. 2003,

vol.49, no.3 , p.306-311. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302003000300036&lng=pt&nrm=iso

COSTA, A. C. F., ROSSI, A., GARCIA, N. B. *et al.* **Análise dos critérios diagnósticos dos distúrbios do metabolismo de glicose e variáveis associadas à resistência insulínica.** J. Bras. Patol. Med. Lab. abr./jun. 2003, vol.39, no.2 , p.125-130.

Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442003000200006&lng=pt&nrm=iso

SILVA, S. R. C., LENGYEL, A. M. J. **Influence of glucocorticoids on the somatotrophic axis.** Arq Bras Endocrinol Metab. Aug. 2003, vol.47, no.4 , p.388-397. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400011&lng=en&nrm=iso

ANEXO A

QUADRO 2 Tratamento da asma de acordo com a gravidade				
Gravidade	Etapa	Tratamento Em todas as etapas – educação e controle de fatores desencadeantes ou agravantes		
		Alívio	Manutenção	
			1ª escolha	Alternativas
Intermitente	I	β_2 curta duração		
Persistente leve	II	β_2 curta duração	CI dose baixa C	Antileucotrieno romoglicato – crianças
Persistente moderada	III	β_2 curta duração	CI baixa/média dose + β_2 longa duração	CI alta dose
			CI alta dose + β_2 longa duração	CI alta dose + β_2 longa duração + antileucotrieno ou teofilina de liberação lenta
Persistente grave	IV	β_2 curta duração	CI dose alta + β_2 longa duração + CO	CI dose alta + β_2 longa duração + CO + antileucotrienos ou teofilina de liberação lenta

CI – corticosteróide inalatório; CO – corticosteróide oral
Dose baixa-média de beclometasona ou equivalente \leq 800mcg/dia em adulto e 400mcg/dia em criança

ANEXO B

Quadro 1 - Componentes da síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III	
Componentes	Níveis
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL
HDL Colesterol	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum	≥ 110 mg/dL
A presença de <i>Diabetes mellitus</i> não exclui o diagnóstico de SM	

ANEXO C

Valores de glicose plasmática (em mg/dl) para diagnóstico de diabetes melito e seus estágios pré-clínicos

CATEGORIA	JEJUM*	2h APÓS 75g DE GLICOSE	CASUAL**
Glicemia normal	< 110	< 140	
Tolerância à glicose diminuída	> 110 a < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes melito	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)***

* O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo oito horas.

** Glicemia plasmática casual é definida como aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição.

*** Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e perda inexplicada de peso.

Nota: O diagnóstico de DM deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

ANEXO D

**Aprovação do comitê de ética em pesquisa em seres humanos do Hospital Universitário
João de Barros Barreto**



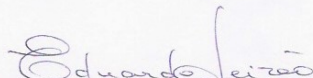
SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA



TERMO DE APROVAÇÃO

A Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto analisou no dia 06/04/2005, o projeto de pesquisa **"Prevalencia de alterações na tolerância à glicose em pacientes asmáticos em uso de glicocorticóides atendidos em ambulatório de hospital de referência em Pneumologia da rede pública de saúde em Belém- Pará"**, desenvolvido por Arinaldo das Dolres Costa, Clarisse Cristine de Moura Sousa e Gláucio Machado Martins, sob a Orientação da Profa. Dra. Rosana Maria Feio Libonati, obtendo **APROVAÇÃO** para desenvolvê-lo no Hospital Universitário João de Barros Barreto.

Belém, 06 de abril de 2005



Dr. EDUARDO LEITÃO MAIA

COORDENADOR DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA / HJBB/UJBB

ANEXO E

QUADRO 1 Comparação de potência tópica entre corticosteróides	
Droga	Potência tópica
Beclometasona	600
Budesonida	980
Flunisolida	330
Fluticasona	1.200
Triamcinolona	330

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento

Pelo presente **Termo de Consentimento**, declaro que fui informado(a) de forma clara, detalhada e por escrito, da justificativa, dos objetivos e dos procedimentos da pesquisa intitulada “ Prevalência de alterações na tolerância à glicose em pacientes asmáticos em uso de glicocorticóides atendidos em ambulatório de hospital de referência em Pneumologia da rede pública de saúde em Belém – Pará.”.

Fui informado (a) ainda:

- a) Da liberdade de participar ou não da pesquisa, tendo assegurado essa liberdade sem quaisquer represálias atuais ou futuras, podendo retirar meu consentimento em qualquer etapa do estudo sem nenhum tipo de penalização ou prejuízo;
- b) Da segurança de que não serei identificado (a) e que se manterá o caráter confidencial das informações relacionadas com a minha privacidade, a proteção da minha imagem e a não estigmatização;
- c) Da liberdade de acesso aos dados do estudo em qualquer etapa da pesquisa;
- d) Da segurança de acesso aos resultados da pesquisa.

Nestes termos e considerando-me livre e esclarecido(a), consinto em participar da pesquisa proposta, resguardando aos autores do projeto a propriedade intelectual das informações geradas e expressando a concordância com a divulgação pública dos resultados.

Belém/PA: ____/____/____

Assinatura do participante

APÊNDICE B**PROTOCOLO DE PESQUISA****1ª PARTE: PRÉ-EXAMES**

1. Nome (iniciais): _____
2. Nº do prontuário: _____
3. Sexo: _____
4. Idade: _____
5. Peso (Kg): _____
6. IMC: _____
7. PA (mmHg): _____
8. CA (cm): _____
9. Antecedentes familiares de diabetes:

10. Tempo de doença diagnosticada (asma): _____
11. Tempo de uso de glicocorticoide: _____
12. Glicocorticoide utilizado: _____
13. Frequencia de uso: _____
14. Dosagem: _____
15. Via(s) de administração: _____

2ª PARTE: PÓS-EXAMES

1. Colesterol total: _____
2. HDL: _____
3. LDL: _____
4. VLDL: _____
5. Triglicerídeos: _____
6. Glicemia de jejum: _____
7. TOTG: _____