

Auto-imunidade e diabetes mellitus

A pesquisa de auto-anticorpos favorece a identificação de casos mais graves da doença e possibilita um maior controle terapêutico.

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1), às vezes referido como diabetes juvenil ou insulino dependente, é considerado atualmente uma doença crônica auto-imune órgão-específica, sendo geralmente detectado na infância ou no começo da adolescência. Suas manifestações clínicas surgem após um longo processo de destruição das células produtoras de insulina – as células beta das ilhotas pancreáticas. Os diferentes auto-anticorpos envolvidos nesse mecanismo são detectados em títulos e em frequência que variam com a idade e o tempo de evolução da doença, estando presentes em torno de 85% a 90% dos indivíduos que apresentam DM1 quando a hiperglicemia de jejum é inicialmente detectada. Além disso, podem preceder a fase hiperglicêmica por um período muito variável. Dessa forma, têm utilidade tanto para evidenciar a auto-imunidade em pacientes com diagnóstico prévio de diabetes quanto para avaliar o risco de desenvolvimento da doença em parentes diretos de diabéticos. Conheça, a seguir, os principais anticorpos usados para a detecção precoce do processo auto-imune do diabetes mellitus tipo 1.

AUTO-ANTICORPOS	CARACTERÍSTICAS
<ul style="list-style-type: none">• Antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD)• Antitirosinofosfatase 512 (anti-ICA-512 ou anti-IA2)	Quando tomados em conjunto para o diagnóstico do DM1, os testes de anti-GAD e anti-IA2 podem alcançar sensibilidade de 91% entre os pacientes que tiveram início da doença antes dos 16 anos, contra 74% da dosagem do anti-ICA. A pesquisa é realizada por radioimunoensaio, um método rápido, fácil de padronizar e mais reprodutível.
Antiinsulina	Único marcador de auto-imunidade específico das células beta, não se aplica a insulino dependentes porque os ensaios não diferenciam os anticorpos produzidos contra a insulina endógena daqueles fabricados contra o hormônio exógeno.
Antiilhota (anti-ICA)	Pela complexidade da metodologia, que é feita por imunofluorescência em cortes de pâncreas, a pesquisa desse auto-anticorpo vem sendo substituída pela investigação do anti-GAD e do anti-IA2.

INDICAÇÕES DA PESQUISA DE AUTO-ANTICORPOS NO DIABETES*

- Identificação de adultos portadores de LADA, já com diagnóstico anterior de DM2, com tendência à progressão para dependência de insulina
- Avaliação de familiares dispostos a fazer doação de rim ou parte do pâncreas para transplantes
- Avaliação de risco de evolução para DM1 em portadoras de diabetes gestacional
- Diferenciação entre DM1 e DM2 em crianças para a instituição da terapia com insulina por ocasião do diagnóstico

*Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Clin Chem 2002.

Diabetes auto-imune latente do adulto: parece DM2, mas não é

Há um grupo de adultos em que o diabetes auto-imune se manifesta mais tardiamente, com evolução mais lenta para a dependência de insulina e sem sintomas agudos, simulando muitas vezes o diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Esses pacientes, que geralmente têm mais de 35 anos, são portadores do diabetes auto-imune latente do adulto (LADA). Contudo, ainda não está definido se essa forma da doença constitui uma variante do DM1 ou uma patologia independente.

Embora de 10% a 15% dos indivíduos com diagnóstico inicial de DM2 tenham LADA, não existe uma recomendação formal de pesquisar auto-anticorpos para diferenciar as duas condições. Recomenda-se a dosagem desses marcadores em pessoas com início da doença antes dos 50 anos, história pessoal ou familiar de outras afecções auto-imunes, IMC menor que 25 kg/m², maior dificuldade de controle clínico e baixo nível de resposta aos hipoglicemiantes orais.

Convém ressaltar que a identificação do diabetes auto-imune nos pacientes previamente diagnosticados com DM2 é importante para prever a evolução do quadro para a deficiência de insulina e, assim, introduzir a insulino terapia precoce como medida de proteção às células beta. O anti-GAD é o mais frequente e o mais solicitado com esse propósito, mas a pesquisa dos demais marcadores eleva potencialmente a chance de diagnóstico porque raros pacientes apresentam apenas o anti-IA2 ou o antiinsulina.

Avaliação laboratorial da função tireoidiana

Embora seja pouco complexa, a investigação de doenças da tireóide está cercada de interferentes.

As doenças que cursam com hipotireoidismo ou hipertireoidismo são bastante comuns, podendo ocorrer em até 10% da população geral. Há inúmeras situações clínicas em que essa suspeita é evidente, mas os sinais e os sintomas apresentados pelos pacientes variam muito, o que torna a avaliação laboratorial da função da tireóide um recurso essencial para estabelecer o diagnóstico. Considerando que a maioria dos casos de disfunção tireoidiana atinge primariamente a glândula, sem mexer na integridade do eixo hipotálamo-hipófise, a dosagem de TSH é o procedimento mais indicado para iniciar a investigação. Tal fato se deve à extrema sensibilidade desse eixo a pequenas flutuações nos níveis séricos dos hormônios tireoidianos, mesmo que ainda estejam dentro da faixa de referência. A determinação da fração livre do T4 também é bastante útil, mas não a do T4 total, já que há diversas situações clínicas que interferem na concentração sérica das proteínas transportadoras do T4, ou seja, da globulina ligadora de hormônios tireoidianos (TBG) e da albumina.

Situações clínicas sugestivas de disfunção tireoidiana

- História de cirurgias ou doenças tireoidianas
- Detecção de aumento da glândula (bócio) ao exame físico
- Presença de doenças auto-imunes
- História de disfunção tireoidiana no pós-parto
- Presença da síndrome de Down e de Turner
- História de cirurgias radicais da laringe ou da faringe
- Ocorrência de traumas ou ferimentos graves na região da cabeça e pescoço
- Uso de medicamentos como amiodarona, lítio, talidomida, interferon alfa ou gama, ribavirina e interleucina 2
- Realização de tratamentos com anticorpos
- Uso de hormônio do crescimento
- História de irradiação no pescoço ou cirurgia da região hipotálamo-hipofisária
- História de prematuridade com peso muito baixo

Dr. João Roberto Maciel Martins
Assessoria Médica NKB/SP

Causas de níveis séricos de T4 falsamente elevados ou diminuídos

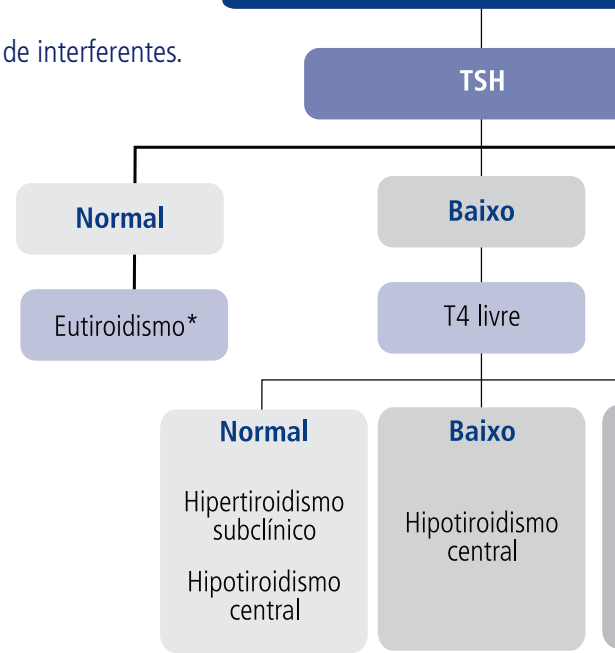
T4 total elevado:

- Excesso de TBG (familiar, gestação, estrogênio, tamoxifeno, clofibrato, 5-fluoracil e heroína)
- Uso de amiodarona ou outros compostos iodados
- Betabloqueadores

T4 total baixo:

- Diminuição de TBG (familiar, redução aguda do uso de glicocorticóides e síndrome do eutiroidiano doente)

Suspeita clínica de disfunção t



*Em caso de forte suspeita clínica de disfunção t pode ser decorrente de hipotireoidismo central. Se

SAIBA QUANDO USAR OUTROS EXAMES PARA A AVALIAÇÃO DA TIRÓIDE

Aplicações

Dosagem de T3

- No diagnóstico diferencial de hipertireoidismo em pacientes que usem amiodarona ou outro composto iodado
- No diagnóstico diferencial de hipertireoidismo em portadores da síndrome do eutiroidiano doente
- Na confirmação de tirotoxicose factícia por ingestão de T3

Teste de estímulo com o hormônio liberador de TSH (TRH)

- No diagnóstico diferencial de tumor produtor de TSH
- No diagnóstico diferencial das síndromes de resistência aos hormônios tireoidianos
- No diagnóstico diferencial de hipotireoidismo central

Dosagem de tiroglobulina

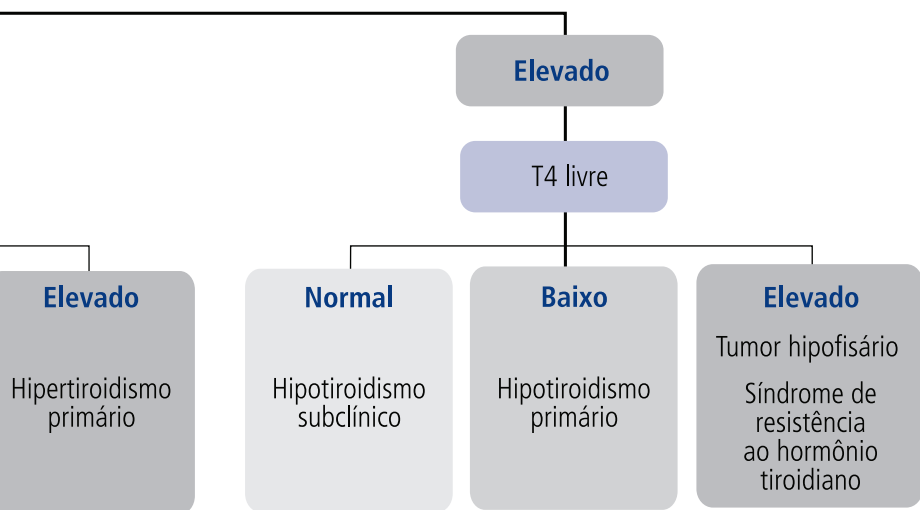
- No seguimento pós-tireoidectomia total de pacientes com carcinomas tireoidianos
- Na suspeita de tirotoxicose factícia por uso exógeno indevido de T4 e/ou T3
- Nos quadros de tireidite subaguda ou induzida por amiodarona
- Na investigação das causas do hipotireoidismo congênito, que pode ocorrer por agenesia ou ectopia da tireóide e por defeito da síntese hormonal

Pesquisa de anticorpos antitireóide (antitiroperoxidase e antitiroglobulina)

- Na investigação de hipotireoidismo primário
- Na definição da conduta a ser adotada em pacientes com hipotireoidismo subclínico

Determinação dos anticorpos anti-receptores de TSH (TRAb)

- No diagnóstico diferencial entre a doença de Basedow-Graves e os hipertireoidismos causados por nódulos autônomos
- Na avaliação de recidiva do hipertireoidismo por doença de Basedow-Graves em pacientes tratados com medicamentos antitireoidianos ou iodo radioativo que voltem a apresentar TSH suprimido



tiroidiana, mesmo diante de TSH normal há indicação de realizar o T4 livre. Se o resultado for baixo, e for elevado, pode estar relacionado com o uso de medicações ou com a síndrome de resistência.

Resultado
<ul style="list-style-type: none"> • T3 baixo, com TSH normal ou baixo e T4 livre normal ou no limite superior • T3 baixo, em geral com TSH baixo e T4 livre normal ou no limite superior • T3 normal ou elevado, com TSH e T4 baixos
<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de resposta do TSH após infusão de TRH • Elevação do TSH após infusão de TRH • O aumento do TSH indica causa hipotalâmica e a falta de resposta aponta causa hipofisária
<ul style="list-style-type: none"> • A presença da proteína funciona como um marcador de recidiva ou metástase • Valores séricos diminuídos • Valores séricos elevados • Valores séricos baixos (nos defeitos de síntese da proteína)
<ul style="list-style-type: none"> • Uma pesquisa positiva indica hipotiroidismo auto-imune • Um resultado positivo aponta risco de evolução para o hipotiroidismo franco 2-3 vezes maior que um resultado negativo
<ul style="list-style-type: none"> • Uma pesquisa positiva corrobora o diagnóstico de Basedow-Graves • Um resultado positivo sugere recidiva da doença

O que fazer em caso de disfunção subclínica?

A disfunção tireoidiana subclínica se caracteriza pela presença de anormalidades nos níveis séricos do TSH, com valores normais de T4 e T3 livres. O problema é muito comum na prática clínica e envolve diversas questões, que permanecem controversas.

HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO

O hipertiroidismo subclínico é observado em indivíduos clinicamente eutróides, sem sinais nem sintomas específicos da condição, com níveis normais de T4 e T3 livres e valores suprimidos de TSH, geralmente indetectáveis. Para o diagnóstico, convém considerar que essa condição costuma ser secundária a várias entidades clínicas, tais como a doença de Graves, o bócio multinodular, o nódulo autônomo, a tiroidite de Hashimoto e a tiroidite silenciosa. Enquanto o critério diagnóstico está bem definido, o mesmo não pode ser afirmado em relação ao tratamento. Mas, de uma maneira geral, na presença de níveis de supressão de TSH mais críticos (<0,1 mUI/L), os portadores de arritmia cardíaca com mais de 60 anos e as mulheres com osteoporose na pós-menopausa podem utilizar o antitiroídico de síntese ou o iodo radioativo. Não custa acrescentar que o hipertiroidismo subclínico eleva o risco de fibrilação atrial e de perdas ósseas.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Por sua vez, o hipotiroidismo subclínico consiste em uma elevação isolada do TSH, na ausência de sintomas. Contudo, os anticorpos antiperoxidase são encontrados em torno de 50% a 80% dos portadores da condição. É importante lembrar que há formas transitórias de aumento do TSH, como as tiroidites subaguda, indolor ou pós-parto, a insuficiência renal, a insuficiência adrenal não tratada, a fase de recuperação da síndrome da doença eutiroídica e a própria variabilidade dos ensaios laboratoriais, decorrente dos anticorpos heterófilos. Apesar da falta de uniformidade quanto ao rastreamento do hipotiroidismo subclínico, tal conduta tem sido sugerida nas gestantes pela possibilidade de a disfunção interferir no desenvolvimento neuropsicomotor da criança e de estar associada à toxemia gravídica. Controvérsia maior cerca a terapêutica. Os que defendem o tratamento alegam que a introdução da levotiroxina (T4) previne a progressão do quadro para o hipotiroidismo e melhora o perfil lipídico, os sintomas psiquiátricos e as funções cognitivas. Já os médicos contrários a essa decisão alegam que nem sempre há evolução para a forma definitiva da doença e que os pacientes podem não se beneficiar do uso de T4. O fato é que, dada a falta de consenso na literatura, recomenda-se uma abordagem individualizada de cada paciente, à procura de sinais e sintomas que venham a sugerir disfunção tireoidiana subclínica.

Dr. Gustavo Caldas
Assessoria Médica NKB/PE

Avaliação da resistência insulínica: o papel do índice HOMA

O modelo permite a análise combinada da sensibilidade à insulina e da função das células beta, contribuindo para o diagnóstico do diabetes tipo 2.

A manutenção da glicemia normal depende principalmente da capacidade funcional das células beta das ilhotas pancreáticas (CFCB) para secretar insulina e da sensibilidade tecidual à ação desse hormônio. A alteração na função das células beta e a presença de resistência insulínica (RI) constituem dois pilares para a etiopatogenia do diabetes mellitus tipo 2.

O termo RI é utilizado para indicar a dificuldade da insulina de promover a homeostase da glicose em decorrência da diminuição de sua ação nos tecidos periféricos, o que ocasiona um aumento compensatório desse hormônio na circulação, ou hiperinsulinismo, desde que não haja disfunção pancreática. A presença de hiperinsulinemia secundária à RI tem tanta relevância clínica que atualmente essa condição já é considerada um fator de risco independente para doença cardiovascular (aterosclerose e infarto).

Em razão da crescente incidência da resistência insulínica, o uso de técnicas apropriadas para sua mensuração vem se tornando bastante útil. Uma das formas mais utilizadas atualmente, por sua simplicidade e praticidade, é o modelo de avaliação da homeostase, mais conhecido como índice HOMA, o qual mede, em condições de equilíbrio orgânico e jejum, a insulina endógena e a glicemia como forma de analisar não apenas a RI, mas também a CFCB.

Ajustado com base no modelo original, criado por Matthews e colaboradores em 1985, o HOMA é determinado por meio de duas equações simplificadas. Embora os laboratórios não forneçam esse índice, você pode calculá-lo rapidamente ao receber os resultados dos valores séricos de insulina e glicose de jejum.

CÁLCULO DO HOMA	Para avaliar a resistência insulínica, use:	Para avaliar a função das células beta, use:
	$\text{HOMA1-IR} = \frac{\text{IJ} \times \text{GJ}}{22,5}$	$\text{HOMA - beta} = \frac{20 \times \text{IJ}}{\text{GJ} - 3,5}$
	<i>HOMA1-IR = Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance</i> <i>HOMA-beta = Homeostasis Model Assessment - Cell Function</i> <i>IJ = insulinemia de jejum em U/mL</i> <i>GJ = glicemia de jejum em mmol/L. (multiplique o valor da glicose em mg/dL por 0,0555 para convertê-lo para mmol/L)</i>	

O HOMA-IR avalia a resistência à insulina e o HOMA-beta, a CFCB, mas nenhum deles tem valores que definem normalidade. A interpretação do resultado, portanto, precisa levar em conta outros parâmetros clínicos e laboratoriais, tais como peso, índice de massa corporal (IMC), medida da circunferência abdominal, taxa glicêmica e níveis pressóricos. Vale a pena lembrar que o estudo de Geloneze e colaboradores (2006) propõe valores superiores a 2,71 como ponto de corte para o diagnóstico de resistência insulínica na população brasileira.

Apesar da escassez de pesquisas em relação ao HOMA-beta, sua utilização complementar é de grande ajuda no diagnóstico das modificações na secreção insulínica. No entanto, a interpretação desse índice deve ser feita em conjunto com a avaliação da RI, uma vez que um HOMA-IR elevado pode estar associado a uma CFCB reduzida. Assim, existe a possibilidade de a análise isolada do HOMA-beta resultar no diagnóstico equivocado de redução secretória das células beta.

Dra. Daniela Fernandes
Dra. Marcia Helena Soares Costa
Assessoria Médica NKB/RJ

Qualidade

PALC AGORA ABRANGE TODAS AS PRAÇAS DA NKB

Depois de um mês de auditorias, no primeiro trimestre deste ano, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica validou a acreditação conferida à NKB Medicina Diagnóstica entre 2006 e 2007, dentro do Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC), e ainda estendeu essa chancela à praça de Pernambuco. Agora, portanto, em todos os Estados brasileiros em que atua, a NKB conta com o aval do PALC, um dos certificados de qualidade mais sérios e difundidos no contexto nacional da Patologia Clínica. A aprovação nessa nova auditoria vem consolidar o sistema de qualidade da NKB e reafirmar sua competência técnica para o trabalho de análises clínicas.

Publicação da NKB Medicina Diagnóstica
 Editora científica: Dra. Kaline Medeiros Costa Pereira
 Editora executiva: Solange Arruda
 Produção gráfica: Solange Mattenhauer Candido
 Impressão: Priscaf

Endereço para correspondência:
 Sede técnico-administrativa de São Paulo
 R. Dr. Lino de Moraes Leme, 1.090 - Vila Santa Catarina
 CEP: 04360-000 - São Paulo - SP
 Central de Atendimento ao Cliente: (11) 6853-9797
 E-mail: educacao@nkb.com.br

<p>Bahia</p>  <p>Laboratório QUALITECH Medicina diagnóstica</p>	<p>Paraná</p>  <p>Laboratório HORMOCENTRO Medicina diagnóstica</p>	<p>Pernambuco</p>  <p>Laboratório PAULO LOUREIRO Medicina diagnóstica</p>	<p>Rio de Janeiro</p>  <p>Laboratório HELION PÓVOA Medicina diagnóstica</p>	<p>São Paulo</p>  <p>Laboratório CRIESP Medicina diagnóstica</p>	<p>Laboratório BIOCLÍNICO Medicina diagnóstica</p>
		<p> <p>Laboratório DO DALMO OLIVEIRA Medicina diagnóstica</p> </p>	<p> <p>Laboratório MAIDLINO Medicina diagnóstica</p> </p>	<p> <p>LEGO</p> </p>	
			<p> <p>Laboratório DAFLON Medicina diagnóstica</p> </p>	<p> <p>Acordo operacional centro de patologia clínica campana desde 1923</p> </p>	