

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
PRO REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA  
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

RASTREAMENTO DE DOENÇAS ENDÓCRINO-METABÓLICAS EM  
PACIENTES PORTADORES DE ACANTOSE NIGRICANS.

Bolsista: Raquel da Silva Gama, FAPEAM

MANAUS

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
PRO REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA  
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

RELATÓRIO FINAL

PIB-S/0060/2009

RASTREAMENTO DE DOENÇAS ENDÓCRINO-METABÓLICAS EM  
PACIENTES PORTADORES DE ACANTOSE NIGRICANS.

Bolsista: Raquel da Silva Gama, FAPEAM.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Msc. Patrícia Bandeira de Melo Akel.

MANAUS

2010

## RESUMO

Realiza o rastreamento de pessoas com manchas na pele em regiões de pescoço, axilas, etc., tal mancha é chamada de Acantose Nigricans, que é uma dermatose caracterizada pelo espessamento e pigmentação de coloração castanho-acinzentada, mais acentuada em áreas de flexuras do corpo, como pescoço, axilas e virilhas, proporcionando a seus portadores desconforto estético, que pode piorar progressivamente. Dentre os fatores de risco que podem levar a essa alteração na pele estão a obesidade, o aumento do hormônio insulina, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Cushing, entre outras doenças endócrinas. A acantose nigricans é considerada um marcador da pele para distúrbios endócrinos, sendo importante a investigação dos indivíduos que apresentam tal alteração ao exame dermatológico. A obesidade é um dos principais distúrbios encontrados associado a essa alteração na pele. Com o intuito de investigar a prevalência de doenças endócrino-metabólicas em pacientes com acantose nigricans, foram atendidos pacientes com tal alteração na pele, encaminhados dos diversos serviços de Dermatologia do Estado do Amazonas, para o Ambulatório Araújo Lima (AM), com obtenção de história da evolução dessa dermatose, obtenção do perfil desses pacientes com medidas dos valores de peso, altura e cálculo do IMC. Foram solicitados exames laboratoriais desses pacientes, para a pesquisa de parâmetros relacionados ao perfil das gorduras, como colesterol total e frações, e pesquisa de glicemia, e também de outros parâmetros de acordo com a suspeita clínica e história de cada paciente, a fim de investigar a presença de alguma doença endócrina. Foram atendidos 40 pacientes portadores de Acantose Nigricans, sendo que desses, houve o retorno de 21 pacientes com os resultados dos exames laboratoriais pedidos. Dos 21 indivíduos, as doenças que foram identificadas foram Dislipidemias com 71,43% (15 casos) de prevalência, obesidade com 61,90% (13 casos), Diabetes Mellitus com 4,76% (1 caso), Resistência à Insulina com 4,76% (1 caso), Doença de Cushing com 4,76% (1 caso) de prevalência. Quanto à obesidade, 18 pessoas apresentaram o IMC alterado, confirmando a presença de uma das endocrinopatias causadoras de Acantose que é a obesidade, com 61,90% de casos, e de 28,57% sem obesidade. Dos 21 pacientes, 38,10% apresentaram obesidade grau III, 19,05% apresentaram pré-obesidade, 14,29% com obesidades grau I, 14,29% com obesidade grau II e 14,29% com peso normal. Logo é imprescindível a valorização dessa alteração dermatológica, que é a Acantose Nigricans, como marcador cutâneo da presença de doenças endócrinas, principalmente por ser resultante da resistência à insulina e que em muitos casos encontra-se relacionada com doenças como a obesidade e com outros distúrbios endócrinos como Doença de Cushing, Diabetes Mellitus, Dislipidemias, Doenças da tireóide, etc. Portanto, é necessária a avaliação clínica e laboratorial desses pacientes.

Palavras chave: Acantose nigricans; endocrinopatia; obesidade.

## Abstract

Performs the screening of people with spots on the skin in regions of the neck, armpits, etc., This spot is called acanthosis nigricans, which is a dermatosis characterized by thickening and brown-gray pigmentation, more pronounced in areas of body flexures as neck, armpits and groin, giving their holders aesthetic discomfort, which can progressively get worse. . Among the risk factors that can lead to this change in the skin are obesity, the increase of the hormone insulin, type 2 diabetes mellitus, Cushing's syndrome, and other endocrine diseases. The acanthosis nigricans is considered a skin marker for endocrine and it is important to investigate patient with this change on the dermatological exam. Obesity is the major disorder found associated with this alteration in the skin. Aiming to investigate the prevalence of endocrine-metabolic diseases in patients with acanthosis nigricans, patients with such change in the skin were seen, referred from various departments of Dermatology of the State of Amazonas, to the Clinic Araújo Lima (AM), obtaining evolution history of this skin condition, obtaining a profile with measures of weight, height and BMI. Laboratory tests were requested for these patients to the detection of parameters related to the profile of fats, such as total cholesterol and fractions, glucose, and also other parameters according to clinical suspicion and history of each patient in order to investigate the presence of any endocrinopathy. About 40 patients with acanthosis nigricans were seen, and of these, there was a return of 21 patients with the results of laboratory tests requested. Of the 21 individuals, diseases that were identified were Dyslipidemia with 71.43% (15 cases), obesity with 61.90% (13 cases), Diabetes Mellitus with 4.76% (1 case), Insulin Resistance 4.76% (1 case), Cushing's disease with 4.76% (1 case) prevalence. About obesity, 18 people had BMIs changed, confirming the presence of one of the most frequent endocrine cause of acanthosis, with 61.90% of cases and 28.57% without obesity. Of the 21 patients, 38.10% had grade III obesity, 19.05% had pre-obesity, 14.29% with grade I obesity, 14 and 29% with obesity class II and 14.29% of normal weight. The acanthosis nigricans is essential as a cutaneous marker of the presence of endocrine diseases, especially insulin resistance and others diseases such as obesity and other disorders such as Cushing's disease, Diabetes Mellitus, Dyslipidemia, Thyroid diseases, etc.

**Keywords:** Acanthosis nigricans; endocrinopathy; obesity.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Classificação da OMS para a obesidade.....	14
Quadro 2 - Critérios diagnósticos para Diabetes Mellito.....	16
Quadro 3- Classificação dos níveis de lipídeos segundo o NCEP/ATPIII.....	18



## 1. INTRODUÇÃO

Acantose nigricans consiste numa dermatose caracterizada pelo espessamento e hiperpigmentação cutânea com coloração que varia do marrom escuro a cinza, com acentuação das linhas da pele, assemelhando-se a um veludo em determinadas áreas de dobra do corpo, preferencialmente com localização em pescoço, axilas, virilhas e região anogenital. Pode evoluir com piora progressiva. Tal alteração é perceptível ao exame dermatológico e pode acarretar constrangimento aos seus portadores (ARAÚJO, 2002; MAILLER-SAVAGE, 2008).

Sua prevalência em populações não selecionadas varia de 7 a 74%, de acordo com idade, raça, frequência, do tipo e do grau de obesidade e da concomitância com endocrinopatia (ARAÚJO, 2002). Os negros são mais acometidos (13%), comparado com os hispânicos (6%) e brancos (0,5%) (FREEDBERG, 2008). Entre a faixa etária de 12 e 30 anos, a obesidade é a condição clínica mais frequentemente associada a essa dermatose (HERMANNNS-LÊ, 2004). Há uma estreita relação entre o surgimento de Acantose nigricans com a presença de doenças que levam a alteração dos hormônios do corpo (endócrinas), tal fato é de extrema importância para o estudo dessa alteração na pele nesses pacientes (ARAÚJO, 2002).

A Acantose nigricans é considerada um importante marcador cutâneo para diversas condições patológicas, sendo, dessa forma, classificada em forma benigna e maligna. A forma benigna é mais frequente, sendo responsável por 80% dos casos, sendo de desenvolvimento gradual e ocorre na infância e puberdade. Essa forma benigna ocorre: 1- Como um traço autossômico dominante de penetrância variável (hereditária), 2 – Em associação com a obesidade ou anormalidades endócrinas (tumores da pituitária e com diabetes), 3 – Como parte de um número de síndromes congênitas raras, 4 – Induzida por drogas. Já a forma maligna, surge em indivíduos idosos ou de meia idade, frequentemente associado a neoplasias, principalmente o adenocarcinoma gastrointestinal subjacente. No caso de neoplasias, a hiperpigmentação cutânea é resultado da produção anormal de fatores de crescimento epidérmico por uma variedade de tumores. Ambas as formas possuem características histológicas semelhantes, há uma significativa hiperplasia do estrato espinhoso da epiderme, com

projeção das papilas da derme, que se tornam ampliadas, formando numerosos e repetidos picos e vales (KUMAR, 2005; RAPINI, 2007).

Entre as doenças que causam alterações de hormônios (endócrinas), mais associadas à acantose nigricans, temos obesidade, Diabetes, Dislipidemia, Hiperinsulinismo, Doença de Cushing, doenças da Tireóide, Doença de Addison, Síndrome dos Ovários Policísticos (ARAÚJO, 2002). A Obesidade é uma doença universal de prevalência crescente, acarreta um risco aumentado de inúmeras doenças crônicas como Diabetes, Dislipidemia, doenças cardíacas e cerebro-vasculares. A obesidade é uma doença endócrina que pode ser pesquisada em indivíduos portadores dessa mancha (HERMANNNS-LÊ, 2004). Quanto ao diagnóstico da Obesidade, é utilizado o método quantitativo com utilização do cálculo do IMC e classificação da Obesidade segundo o índice de massa corpórea (IMC Kg/m<sup>2</sup>) da Organização Mundial de Saúde (LOPES, 2009).

Outra doença importante que pode cursar com alterações no metabolismo são as Dislipidemias, que são definidas como qualquer alteração nos níveis de gorduras (lípidos) circulantes, em relação aos valores referenciais, e estão estreitamente ligadas à obesidade quando seus valores estão elevados, sendo importante a obtenção do perfil de gordura dos pacientes obesos. Como valores referenciais para a classificação das dislipidemias são utilizados os Critérios da National Education Cholesterol Program/Adult Panel Treatment III (NCEP/ATP III). As dislipidemias são alterações de muita relevância, sendo necessária a investigação das mesmas em pacientes com quadro de obesidade e alteração da pele como a Acantose Nigricans, (LOPES, 2009; VILAR, 2006).

Diabetes mellitus (DM), que é uma doença decorrente de alteração do hormônio insulina na circulação, tem relação com Acantose nigricans, sendo importante a pesquisa da presença desta desordem em pacientes com Acantose nigricans. Diabetes consiste num grupo de doenças metabólicas, com etiologias diversas, caracterizado por aumento da glicemia, que resulta de secreção inapropriada de insulina pelas células beta do pâncreas, de defeitos na ação da insulina (falta de resposta à ação da insulina), ou de ambas (ARAÚJO, 2002; VILAR, 2006; LOPES, 2009). Pode ser dividida em Diabetes mellitus tipo 1, forma presente em 5 a 10% dos casos, sendo resultante da destruição das células beta pancreáticas com conseqüente deficiência do hormônio insulina no sangue.

Já o Diabetes mellitus tipo 2 é a forma mais comum de diabetes (90 a 95% dos casos), caracteriza-se por distúrbios na ação da insulina, levando a uma resistência periférica à ação da insulina, e alteração na secreção da insulina, (LOPES, 2009).

Outra doença hormonal que pode estar relacionada ao surgimento de manchas na pele sugestivas de Acantose nigricans, é a Síndrome de Cushing, que é uma doença resultante da secreção aumentada do hormônio cortisol. Cushing pode não depender da produção de ACTH (hormônio corticotrópico produzido na hipófise), que ocorre em doenças primárias da glândula adrenal, como adenomas, carcinomas, hiperplasia primária nodular pigmentosa, hiperplasias macronodulares; também pode depender o hormônio ACTH, como ocorre na doença resultante de um adenoma na hipófise: A chamada Doença de Cushing, Para o diagnóstico desta endocrinopatia é fundamental a clínica: ganho de peso, obesidade, fraqueza, face arredondada (“em lua cheia”), gordura retrocervical (giba de búfalo), hirsutismo (aumento dos pelos), acne, estrias violáceas, e manifestações da pele com hiperpigmentação, característica do quadro de Acantose nigricans, etc (VILAR, 2006).

A síndrome dos ovários policísticos também pode levar ao quadro dermatológico de acantose nigricans, sendo importante sua pesquisa. A Síndrome dos Ovários Policísticos caracteriza-se clinicamente pela presença de disfunção menstrual, hiperandrogenismo (aumento nos níveis dos hormônios masculinos) e ausência de ovulação de forma crônica. Alguns critérios foram estabelecidos pelo The Rotterdam ESHRE/ASRM, na Holanda, em 2004, sendo necessários 2 critérios de 3 : 1.Oligomenorréia e/ ou anovulação, 2. Sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo (ex.: hirsutismo), excluindo outras etiologias de hiperandrogenismo como hiperplasia congênita adrenal, tumores secretores de androgêneos e Síndrome de Cushing, 3. Ovários Policísticos caracterizados pelos achados do ultrassom padronizado, ou pela presença de pelo menos um dos seguintes achados: 12 ou mais folículos medindo de 2 a 9 mm de diâmetro ou volume ovariano aumentado (> 10cm<sup>3</sup>) (FERRIANI, 2004). O Hiperandrogenismo pode ser avaliado, solicitando a dosagem de hormônios como a testosterona livre, SDHEA (Sulfato de dehidroepiandrostenediona), androstenediona, 17- hidroxiprogesterona, os quais podem estar aumentados nesta doença.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo geral

Avaliar a prevalência de alterações endócrino-metabólicas em pacientes portadores de acantose nigricans através do perfil desses pacientes e da solicitação de exames laboratoriais a fim de analisar a relação desta mancha na pele com os distúrbios endócrino-metabólicos, o que faz destas manchas um marcador da presença dessas alterações.

### 2.2. Objetivos Específicos:

Avaliar a frequência de doenças endócrino-metabólicas nos pacientes que apresentam ao exame físico manchas hiperpigmentadas, sugestivas de acantose nigricans.

Entrevistar indivíduos portadores de manchas hiperpigmentadas e espessadas sugestivas de acantose nigricans, com obtenção de dados relacionados à história do surgimento de Acantose, bem como o registro do perfil do paciente e solicitação de exames laboratoriais.

Analisar os exames laboratoriais solicitados, a fim de correlacionar, se presente, uma doença endócrino-metabólica com o surgimento da acantose nigricans.

### 3. JUSTIFICATIVA

A acantose nigricans é uma dermatose que é útil como sinal clínico de relevância para acompanhamento e investigação dos portadores dessa mancha, pois a mesma é um importante marcador para doenças benignas e malignas, e o reconhecimento e investigação desta entidade podem auxiliar no diagnóstico precoce de uma doença sistêmica, inclusive uma neoplasia maligna (ARAÚJO, 2002; KUMAR, 2005; BRICKMAN, 2007).

As doenças hormonais estão entre as principais causas de seu surgimento, dentro dessas a obesidade se destaca, associada a ela temos o excesso de insulina (Hiperinsulinismo), Diabetes Mellitus e a Falta de resposta ao hormônio insulina (Resistência à insulina). Outros distúrbios endócrinos também podem ocorrer: Doença de Cushing, Doenças da tireóide, doença de Addison, acromegalia e outros. A Obesidade tem um papel destacado, pois a acantose nigricans que surge nesses pacientes, freqüentemente está associada com Diabetes Mellitus, obesidade andróide, em que a gordura fica concentrada no tronco, níveis elevados de insulina (hiperinsulinismo), resistência a insulina e tendência maior à frequência de intolerância à glicose (ARAÚJO, 2002; CRUZ, 1992).

Entre as doenças endócrinas que podem cursar com o surgimento de Acantose, a obesidade é uma importante causa de resistência a insulina secundária, pois essa condição estimula a secreção de insulina como um mecanismo compensatório para a manutenção da glicemia dentro dos limites normais, pode haver também diminuição da atividade dos receptores de insulina, induzindo a resistência à insulina. O mecanismo pelo qual a resistência a insulina causa acantose nigricans é complexo, consistindo na ligação aumentada de insulina aos receptores dos fatores de crescimento insulina-like tipo 1 em tecidos periféricos que acaba por desencadear a proliferação de queratinócitos e fibroblastos, sendo relevante a procura por essas doenças em pacientes com tal alteração na pele, já que tal distúrbio dermatológico pode ser resultante de alterações hormonais, como no caso citado com a insulina (HERMANNNS-LÊ, 2004).

A importância de se investigar melhor os portadores de acantose nigricans não reside somente na alta prevalência de distúrbios endócrino-metabólicos, mas também, na possibilidade da existência de neoplasias malignas, particularmente a gástrica e a pancreática (ADIGUN, 2009; HERMANNNS-LÊ 2004; ANDERSON, 1999).

Nos casos de acantose nigricans associados a um distúrbio endócrino-metabólico, seu tratamento também dependerá da melhora do distúrbio subjacente. A terapêutica nesses casos, também deverá ser direcionada não somente a melhora direta da lesão de pele, mas também na melhora dos parâmetros clínicos e laboratoriais da endocrinopatia, que resultará também na melhora das lesões cutâneas (HERMANNNS-LÊ, 2004). Nos casos onde só se realiza o tratamento específico para lesões cutâneas sem associar ao tratamento do distúrbio metabólico, a melhora das lesões dermatológicas poderá não ocorrer, ou se dar de forma temporária e discreta. Entretanto, se somente o tratamento da doença subjacente for realizado, a regressão das lesões cutâneas poderá ocorrer (AZULAY, 2006).

#### 4. REVISÃO DE LITERATURA

##### 4.1. DEFINIÇÃO E ASPECTOS CLÍNICOS.

A acantose nigricans é uma condição dermatológica caracterizada por espessamento, hiperpigmentação e acentuação das linhas da pele, gerando aspecto grosseiro e aveludado no local afetado. Embora possa ocorrer em qualquer local da superfície do corpo, a área mais atingida é a região posterior do pescoço, seguida pelas axilas, face lateral do pescoço, superfície flexora dos membros, região periumbilical, inframamária, mucosa oral, ou em casos raros, planta dos pés e palma das mãos. A prevalência desta dermatose em populações não selecionadas varia de 7 a 74%, de acordo com a idade, raça, frequência do tipo e do grau de obesidade e da concomitância com doença decorrente de distúrbios hormonais, as endocrinopatias (ARAÚJO, 2002).

O diagnóstico da Acantose nigricans é usualmente clínico, mas pode ser complementado com exame histológico da lesão. Ao exame histológico há hiperqueratose, papilomatose, acantose, engrossamento da derme, há também um discreto infiltrado inflamatório na derme (MAILLER-SAVAGE, 2008).

A acantose nigricans pode ser dividida nas formas malignas e benignas. A forma maligna representa um marcador de neoplasias abdominais, particularmente o adenocarcinoma gástrico. As formas benignas são divididas em idiopática, hereditária, induzida por drogas e as causadas por doenças endócrinas, como é o caso da Acantose abordada neste trabalho (ARAÚJO, 2002). A forma benigna genética da acantose

nigricans é rara, e parece ser herdada como uma desordem autossômica dominante com penetrância variável, podendo estar presente ao nascimento, na infância ou na puberdade, não sendo associada com obesidade, doenças endócrinas ou malignidade. A acantose nigricans também pode ser um particular traço de síndromes genéticas, tais como leprechaunismo ou lipodistrofia generalizada congênita (HERMANNNS-LÊ, 2004).

As doenças decorrentes de distúrbios hormonais, ou seja, as endocrinopatias são as principais causas de Acantose nigricans, sendo a obesidade o distúrbio mais comum, sendo freqüentemente associado ao hiperinsulinismo, ao diabetes mellitus e à resistência à insulina. Outros distúrbios endócrinos associados são doença de Cushing, ovários policísticos, disfunções da pituitária e tumores, hipogonadismo, hipotireoidismo, tireoideopatias, hirsutismo, doença de Addison, acromegalia (ARAÚJO, 2002; HERMANNNS-LÊ, 2004).

Entre as idades de 12 e 30 anos, a obesidade é a mais comum anormalidade associada com acantose nigricans. Tal alteração na pele tende a desaparecer com a perda de peso, sendo chamada, dessa forma, de pseudoacantose nigricans. Essa condição é aparentemente mais freqüente na população negra, como foi evidenciado no estudo com 481 mulheres obesas, feito por Araújo e col., que mostrou a maior prevalência de acantose em mulheres negras (90,6%) e pardas (86,1%) do que em brancas (66,9%). Esses pacientes obesos exibem níveis de insulina plasmática marcadamente elevados em comparação aos sujeitos sem essa alteração cutânea, o que sugere que a acantose nigricans é um marcador cutâneo de hiperinsulinemia e resistência à insulina em indivíduos com obesidade (HERMANNNS-LÊ, 2004; ARAÚJO, 2002).

#### 4.2. FISIOPATOLOGIA

O mecanismo pelo qual a falta de resposta à insulina em nível dos receptores nos tecidos, ou seja, a resistência à insulina causa acantose nigricans é complexo. A insulina é um hormônio produtor do crescimento dos tecidos e que estimula a captação de glicose. Quando existe resistência à insulina, as células respondem menos à ação deste hormônio, e o pâncreas passa a produzir maiores quantidades de insulina, daí o fato de a resistência à insulina severa produzir hiperinsulinemia compensatoriamente. O hiperinsulinismo promove aumento do IGF-1 (fator de crescimento insulina-like tipo 1),

o qual juntamente com o hiperinsulinismo, induz diretamente o crescimento epitelial e dos fibroblastos a partir da ação dos receptores, o que justifica o surgimento de acantose nigricans e de acrocórdons (TAMEGA, 2010). A resistência à insulina associada com a obesidade ocorre devido à redução do número ou disfunção dos receptores de insulina nos tecidos. Excessivas quantidades de insulina sérica interagem com receptores (IGFR) do fator de crescimento insulina-like tipo 1 (IGF-1) em tecidos periféricos. Essa ligação intensificada da insulina com os receptores (IGFR) do IGF1 estimula a proliferação dos queratinócitos e fibroblastos, no que resulta em espessamento e hiperpigmentação da pele, característicos da acantose nigricans (HERMANNNS-LÊ, 2004).

Normalmente pode haver presença de acrocórdons associada à Acantose Nigricans. Acrocórdons representam os tumores cutâneos fibroepiteliais mais comuns, sendo pólipos benignos adquiridos que surgem nas dobras naturais da pele, como as regiões cervical, axilar, inguinal, crural, perineal, inframamária, as pálpebras e o sulco interglúteo. São pápulas pedunculadas e amolecidas que se protuem a partir da superfície da pele, sendo únicas ou múltiplas, variando entre 2 a 10 mm com tendência ao crescimento progressivo (TAMEGA, 2010).

Devido à estreita relação da Acantose nigricans com patologias hormonais, serão definidas e abordadas algumas dessas.

#### 4.3. OBESIDADE E ACANTOSE NIGRICANS

A obesidade é uma doença universal de prevalência crescente e que vem adquirindo proporções epidêmicas, sendo um dos principais problemas de saúde pública da sociedade. Acarreta um risco aumentado de inúmeras doenças crônicas, como diabetes mellitus, dislipidemia, doenças cardíacas e cerebrovasculares, alterações da coagulação, neoplasias estrogênio-dependentes, neoplasias da vesícula biliar, esteatose hepática, apnéia do sono. O diagnóstico da obesidade pode ser quantitativo, que se refere à massa corpórea, ou qualitativa, que se refere à distribuição da gordura corpórea ou à presença de adiposidade visceral. Para o diagnóstico quantitativo, calcula-se o índice de massa corpórea (IMC ou BMI, body mass index), que consiste no peso (em kg) dividido pelo quadrado da altura (em metros) (LOPES, 2009). A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica o IMC da seguinte forma: IMC < 18,5, considerada magreza e obesidade grau 0; IMC de 18,5 a 24,9, considerado normal e obesidade grau

0; IMC de 25 a 29,9, considerado sobrepeso e obesidade grau 0; IMC de 30 a 34,9, considerada obesidade de grau I; IMC de 35 a 39,9, considerada obesidade de grau II, IMC > ou igual a 40, considerada obesidade grave de grau III, (LOPES, 2009)

Abaixo, quadro 1 exemplificando a classificação da OMS para a obesidade.

**Classificação da obesidade segundo o índice de massa corpórea (IMC) e risco de doença (Organização mundial de Saúde)**

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	CLASSIFICAÇÃO	GRAU DE OBESIDADE	DE RISCO DE DOENÇA
<18,5	Magreza	0	Elevado
18,5 – 24,9	Normal	0	Normal
25 – 29,9	Sobrepeso	0	Pouco elevado
30 – 34,9	Obesidade	I	Elevado
35 – 39,9	Obesidade	II	Muito elevado
>=40,0	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Quadro 1 – Classificação da OMS para a obesidade

Fonte: LOPES, 2009. Tratado de Clínica Médica. Volume II.

A obesidade é o distúrbio endócrino mais comum associado à acantose nigricans, por ser esta uma manifestação cutânea da falta de resposta à ação da insulina, ou resistência à insulina. A obesidade é uma importante causa de resistência à insulina por estimular a secreção de insulina, como um mecanismo compensatório para manutenção dos níveis de glicose dentro dos limites normais, também reduz a atividade dos receptores de insulina, dessa forma, induzindo à resistência à insulina. Sujeitos obesos com resistência à insulina tem um risco elevado de desenvolver diabetes tipo 2, que ocorre quando a capacidade da secreção da insulina falha em diminuir os níveis séricos de glicose. A obesidade é frequentemente associada com elevados níveis no plasma de ácidos gordurosos livres, que induzem resistência à insulina por inibição da atividade de transporte da glicose (HERMANNNS-LÊ, 2004).

#### 4.4. DIABETES MELITO

Diabetes Mellitus (DM) é um grupo de doenças metabólicas, com etiologias diversas, caracterizado por hiperglicemia que resulta de uma deficiente secreção de

insulina pelas células beta do pâncreas, resistência periférica (falta de resposta) à ação da insulina, ou ambas (VILAR, 2006). Pode ser dividida em Diabetes mellitus tipo 1, forma presente em 5 a 10% dos casos, sendo resultante da destruição das células beta pancreáticas com conseqüente deficiência insulínica. Já o Diabetes mellitus tipo 2 é a forma mais comum de diabetes (90 a 95% dos casos), caracteriza-se por distúrbios na ação da insulina, levando a uma resistência periférica, e alteração na secreção da insulina. A obesidade é considerada um fator de risco para o surgimento de Diabetes mellitus tipo 2. No diabetes tipo 1, o processo de destruição é auto-imune-mediado e os marcadores desse processo imune são os auto-anticorpos. Pacientes com diabetes melito tipo 2 geralmente apresentam obesidade ou sobrepeso, sendo a doença mais freqüentemente diagnosticada na idade adulta , em geral após os 40 anos, mas pode ocorrer em qualquer idade (LOPES, 2009).

Quanto ao diagnóstico, o Diabetes melito pode ser diagnosticado de 3 formas, segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde, American Diabetes Association e Sociedade Brasileira de Diabetes:

- 1- Presença de sintoma clássicos, que compreendem poliúria, polidipsia e perda de peso, associados a uma glicemia ao acaso igual ou superior a 200mg/dl
- 2- Glicemia de jejum igual ou superior a 126mg/dl
- 3- Glicemia 2h após sobrecarga oral de glicose igual ou superior a 200 mg/dl (LOPES, 2009; VILAR, 2006).

Quanto aos critérios diagnóstico de Diabetes mellitus, que foi utilizado para o rastreamento em pacientes portadores de acantose nigricans, consideramos a tolerância à glicose normal, segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), quando < 110mg/dl; glicemia de jejum alterada quando glicemia 100-125 mg/dl; tolerância à glicose diminuída, na segunda hora pós-glicose (sobrecarga oral de glicose):140-199 mg/dl; Diabetes mellitus é considerada quando glicemia de jejum é maior ou igual ( $\geq$ ) a 126 mg/dl ou quando a glicemia na segunda hora pós-glicose (sobrecarga oral de glicose) é maior ou igual ( $\geq$ ) a 200 mg/dl ou quando a glicemia ao acaso (em qualquer horário) é maior ou igual ( $\geq$ ) a 200 mg/dl com sintomas como poliúria (aumento na freqüência urinária), polidipsia (aumento da sede) (LOPES, 2009).

Abaixo, Quadro 2 exemplificando os critérios diagnósticos para Diabetes Melito, propostos pela Organização Mundial de Saúde.

<b>CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS</b>				
<b>CATEGORIAS</b>	<b>GLICEMIA JEJUM</b>	<b>GLICEMIA SEGUNDA</b>	<b>GLICEMIA AO</b>	<b>AO</b>
	(mg/dl)	HORAPÓS-GLICOSE (mg/dl)	ACASO (mg/dl)	
<b>Tolerância à glicose normal</b>	< 110	<140		
<b>Glicemia de jejum alterada</b>	110 – 125	--		
<b>Tolerância de glicose diminuída.</b>	--	140 – 199		
<b>Diabetes melito</b>	$\geq 126$	$> 200$	$\geq 200$	com sintomas

Fonte: LOPES, 2009. Tratado de Clínica Médica. Volume II.

A resistência à insulina precede, e é o melhor preditor para o desenvolvimento de Diabetes melito tipo 2 . A resistência à insulina é definida como uma resposta biológica subnormal à insulina e manifesta-se por diminuição do transporte de glicose que normalmente é estimulado pela insulina em tecido adiposo e músculos esqueléticos e a resistência pode causar supressão inadequada da produção hepática de glicose e da gliconeogênese nos estados de jejum e pós-prandial. A sensibilidade à insulina é influenciada por vários fatores, tais como idade, peso, raça, obesidade (especialmente visceral), atividade física e por alguns medicamentos (LOPES, 2009). Como já visto, a obesidade está associada a níveis elevados no plasma de ácidos gordurosos que induzem à resistência a insulina através da inibição da atividade de transporte da glicose (HERMANNNS-LÊ, 2004).

#### 4.5. DISLIPIDEMIA

Dislipidemias são definidas como qualquer alteração nos níveis das gorduras ou lipídios circulantes em relação aos valores referenciais. Os distúrbios do metabolismo lipídico têm uma forte relação com a doença vascular aterosclerótica, e no excesso de

triglicéridos ou hipertrigliceridemia grave, há um aumento no risco de pancreatite aguda (VILAR, 2006).

A principal dislipidemia associada ao sobrepeso e à obesidade, é caracterizada por elevações leves a moderadas dos triglicérides e diminuição do HDL-colesterol. Esse conjunto é denominado de dislipidemia aterogênica e faz parte da síndrome plurimetabólica ou síndrome de resistência à insulina. Frequentemente esses pacientes apresentam hiperinsulinemia, hiperuricemia, hipertensão arterial e podem sofrer de diabetes mellitus. Níveis baixos de HDL-colesterol são fator de risco importante para aterosclerose. Níveis elevados de triglicéridos potencializam os papéis da LDL e HDL. A síndrome de resistência à insulina correlaciona-se com a obesidade do tipo central ou androgênica, sendo de extrema importância a obtenção do perfil lipídico em pacientes obesos. (CONSENSO BRAS. SOBRE DISLIPIDEMIAS).

O perfil lipídico consiste na dosagem do colesterol total, de suas frações e dos triglicéridos (VILAR, 2006).

A apresentação laboratorial das dislipidemias compreende 4 situações bem definidas: 1) hipercolesterolemia isolada (valores aumentados do CT); 2) hipertrigliceridemia isolada (valores aumentados dos TG); 3) hiperlipidemia mista (valores aumentados do CT e dos TG); 4) diminuição isolada do HDL-c ou em associação com aumento do LDL-c e/ou dos TG (CONSENSO BRAS. SOBRE DISLIPIDEMIAS).

Segundo os critérios diagnósticos utilizados pela National Education Cholesterol Program/ Adult Panel Treatment III (NCEP/ATP III): **Colesterol total** - <200mg/dl: desejável, 200-239mg/dl: elevado limítrofe, > ou igual a 240 mg/dl: alto; **HDL-c** (high density lipoprotein ou lipoproteína de alta densidade)- < 40mg/dl : baixo, > 60 mg/dl: alto; **LDL-c** (Low density lipoprotein ou lipoproteína de baixa densidade) – < 100mg/dl: ótimo, 100-129mg/dl: quase ótimo, 130-159mg/dl: elevado limítrofe, 160-189mg/dl : alto, maior ou igual a 190mg/dl: muito alto; **Triglicéridos**- <150mg/dl: normal, 150-199mg/dl: elevado limítrofe, 200-499mg/dl: alto, maior ou igual a 500mg/dl: muito alto (LOPES, 2009; VILAR, 2006).

Abaixo, o quadro 3 mostrando a classificação dos níveis dos lipídeos plasmáticos em adultos, segundo o NCEP/ATPIII.

Nível	Classificação
<b>COLESTEROL TOTAL</b>	
< 200 mg/dl	Desejável
200-239 mg/dl	Elevado limítrofe
>=240 mg/dl	Alto
<b>HDL-c</b>	
<40 mg/dl	Baixo
>60 mg/dl	Alto
<b>LDL-c</b>	
<100 mg/dl	Ótimo
100 – 129mg/dl	Quase ótimo
130-159mg/dl	Elevado limítrofe
160-189mg/dl	Alto
>=190mg/dl	Muito alto
<b>TRIGLICERÍDEOS</b>	
<150mg/dl	Normal
150-199mg/dl	Elevado limítrofe
200-499mg/dk	Alto
>=500mg/dl	Muito Alto

Quadro 3 – Classificação da NCEP/ATPIII (National Education Cholesterol Program/ Adult Pannel Treatment III) para os níveis lipídicos.

Fonte: Vilar, 2006.

#### 4.6. SÍNDROME DE CUSHING

Síndrome de Cushing é uma endocrinopatia resultante da secreção aumentada do hormônio cortisol. Pode resultar da ingestão inapropriada de glicocorticóide ou da hiperprodução crônica de cortisol (Síndrome de Cushing endógena) (VILAR, 2006).

Pode ser dividida em dois grupos: 1) Quando não depende do hormônio ACTH (hormônio corticotrófico produzido na hipófise) - que ocorre em doenças adrenais primárias como adenomas, carcinomas, hiperplasia primária nodular pigmentosa, hiperplasias macronodulares; 2) Quando depende do ACTH, como ocorre na doença da glândula hipófise: A chamada Doença de Cushing. Os aspectos clínicos são fundamentais para o diagnóstico dessa endocrinopatia, sendo importante considerar o ganho de peso, obesidade, fraqueza, face arredondada (“em lua cheia”), gordura retrocervical (giba de búfalo), e também pode evoluir com manifestações cutâneas como hirsutismo, acne, estrias violáceas e hiperpigmentação, como o quadro Acantose nigricans, etc. (VILAR, 2006; LOPES, 2009).

Quanto ao diagnóstico, são feitas algumas dosagens ou testes para a verificação do hipercortisolismo, tais testes abrangem a pesquisa do cortisol livre urinário de 24h, dosagem do cortisol sérico colhido às 24h e teste de supressão com 1 mg de dexametasona. O cortisol urinário de 24h tem seus valores normais em torno de 80-120 ug/24h, quando elevado, é sugestivo do diagnóstico da Síndrome de Cushing. O cortisol sérico colhido às 24h, à meia-noite, durante o sono, quando apresenta valores maiores que 1,8 ug/dl é indicador da síndrome de Cushing. O teste de supressão com 1mg de Dexametasona quando apresenta níveis de cortisol, após a administração da Dexametasona, maiores que 1,8 ug/dl, é sugestivo da Síndrome de Cushing. Um método de imagem importante para diagnóstico de adenomas hipofisários, causadores da doença de Cushing, é a Ressonância nuclear magnética, que pode ser solicitada para auxiliar no diagnóstico. O ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) plasmático pode ser dosado a fim de identificar a etiologia da Síndrome de Cushing. O ACTH plasmático tem seu valor normal entre 10 e 52 pg/ml, encontra-se suprimido em tumores da glândula supra-renal (< 5 pg/ml), está elevado na produção ectópica de ACTH e normal ou elevado na doença de Cushing, no caso de adenomas da hipófise. Níveis de ACTH

persistentemente acima de 15pg/ml podem ser atribuídos a patologias ACTH-dependentes (LOPES, 2009; VILAR, 2006).

#### 4.7. SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A Síndrome dos ovários policísticos (SOP) é caracterizada por alterações anatômicas dos ovários e por distúrbios do sistema neuro-endócrino-reprodutor, que resultam na produção excessiva de hormônios androgênicos (PIATO, 2002). A Síndrome dos ovários policísticos representa a doença endócrina mais comum durante a vida reprodutiva da mulher, sendo caracterizada por irregularidade menstrual do tipo oligo-amenorréia associada a um estado de hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial (GADELHA, 2005).

Crítérios para a Síndrome dos ovários policísticos foram formuladas pelo The Rotterdam ESHRE/ASRM, na Holanda, em 2004, sendo necessários 2 critérios de 3 : 1.Oligomenorréia e/ ou anovulação, 2. Sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo (ex.: hirsutismo), excluindo outras etiologias de hiperandrogenismo como hiperplasia congênita adrenal, tumores secretores de androgêneos e Síndrome de Cushing, 3. Ovários Policísticos caracterizados pelos achados ultra-sonográficos padronizados, ou pela presença de pelo menos um dos seguintes achados: 12 ou mais folículos medindo de 2 a 9 mm de diâmetro ou volume ovariano aumentado (> 10cm<sup>3</sup>) (FERRIANI, 2004). A dosagem de testosterona livre, SDHEA (Sulfato de dehidroepiandrostenediona), androstenediona, 17- hidroxiprogesterona é importante para determinar a presença de hiperandrogenismo (BARACAT, 2007; FERRIANI, 2004). As taxas plasmáticas de testosterona livre estão moderadamente elevadas; os níveis séricos de testosterona total, delta-4 androstenediona, dehidroepiandrosterona (DHA), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHAS) e 17- hidroxiprogesterona (17-OHP) apresentam-se normais ou ligeiramente elevados (PIATO, 2002). Podem ser dosados também os hormônios LH (hormônio luteinizante) e FSH (Hormônio folículo-estimulante), que pode estar normal ou diminuído (BARACAT, 2007; FERRIANI, 2004). Achados de taxas de LH elevadas e de FSH normais ou baixas são comuns. Devido ao fato das alterações nos níveis de gonadotrofinas (LH e FSH) não serem constantes, tendo certa variabilidade, não é aconselhada a dosagem rotineira das concentrações plasmáticas de FSH e LH. (PIATO, 2002).

Dentre os aspectos fisiopatológicos envolvidos na Síndrome dos Ovários policísticos, temos como componente mais relevante a resistência aumentada à insulina, observada em até 50% das mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos. O estado de hiperinsulinemia nessas mulheres leva a desordens inerentes à resistência à insulina, como a intolerância à glicose e a dislipidemia, sendo esta caracterizada pelo aumento dos níveis de triglicérides e redução do HDL-colesterol (GADELHA, 2005).

A Síndrome dos Ovários policísticos, que é caracterizada por hiperandrogenismo e por oligo- ou anovulação, é freqüentemente associada à resistência à insulina, e portanto, pode levar ao quadro de Acanthose nigricans (HERMANNNS-LÊ, 2004).

#### 4.8. TRATAMENTO

A acantose nigricans é considerada um marcador cutâneo para as doenças endócrinas. E quando essas manchas na pele estão associadas à obesidade e à resistência à insulina, é uma síndrome reversível, pois essa alteração na pele pode ser controlada adequadamente com medidas dietéticas para perda de peso. É de extrema importância a avaliação metabólica dos pacientes com acantose nigricans, por ser lesão de fácil detecção e pela possibilidade de ser preditora de doenças como Obesidade e Diabetes tipo 2 (HERMANNNS-LÊ, 2004; ARAÚJO, 2002).

Com relação ao tratamento, há diversos descritos: medicamentos tópicos isolados ou associados como a combinação de creme lactato de amônia a 12% com creme de tretinoína a 0,05%; agentes orais - tretinoína, isotretinoína, metformina; laser “Alexandrite” e outros (ADIGUN, 2009). A grande maioria dos resultados do tratamento para acantose nigricans é insatisfatória. Entretanto, os casos em que há comprovadamente o distúrbio endócrino-metabólico, sua terapêutica deve consistir em tratar distúrbio endócrino que a deu origem; logo, obesidade sendo uma importante causa de resistência à insulina, e devido à forte relação entre o excesso de peso e Diabetes tipo 2, conseqüentemente, o controle de peso e mudanças no estilo de vida contribuem grandemente para o tratamento específico da dermatose. Mudanças na dieta e atividades físicas são particularmente efetivas em melhorar a sensibilidade à insulina e prevenir diabetes tipo 2. Também, em longo prazo, o tratamento com octreotide, um análogo sintético da somatostatina é benéfico, pois reduz a secreção de insulina em pacientes com níveis elevados de insulina no plasma (hiperinsulinemia), reduz obesidade severa e acantose nigricans. Além da correção da insulinemia, há

provável redução da ligação da insulina ao IGFR (receptores) da pele, o que possivelmente explica o efeito positivo em longo prazo na acantose nigricans. Análogos do Colecalciferol (Vit D3) incrementam a diferenciação dos queratinócitos enquanto inibem sua proliferação. Logo, o unguento tópico de calcipotriene (Calcipotriol) pode ser efetivo no tratamento da acantose nigricans, pois reduzem a hiperkeratose e a papilomatose da pele. Retinóides orais podem ter algum benefício nesses pacientes, mas o efeito é transitório quando a hiperinsulinemia não é controlada pelos medicamentos para tratar a doença de base. A eficiência da metformina deve ser enfatizada, pois sendo uma droga usualmente utilizada no tratamento de Diabetes tipo 2, suprime a produção de glicose endógena por incrementar a resposta periférica à insulina e o metabolismo celular da glicose, sendo de extrema importância o tratamento da doença subjacente a essa manifestação cutânea (HERMANNNS-LÊ, 2004).

## 5. METODOLOGIA

O estudo teve caráter prospectivo, sendo realizado um censo. Foi feito por meio da análise clínica, por meio da história da evolução da mancha e exame físico, e laboratorial dos pacientes portadores de acantose nigricans.

A pesquisa foi realizada no Ambulatório Araújo Lima (AAL) e enfermaria da clínica médica do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), no período de agosto de 2009 a julho de 2010. Fizeram parte deste estudo todos os pacientes provenientes do serviço de Dermatologia do Ambulatório Araújo Lima (AAL) e pacientes encaminhados dos diversos serviços de Dermatologia da cidade que desejassem realizar a investigação. Durante a realização do projeto, foram avaliadas 40 pessoas, mas desses, houve o retorno de 21 pacientes que trouxeram os resultados dos exames laboratoriais solicitados. A meta do Projeto era alcançar uma amostra de 30 pacientes, entretanto, não foi possível atingir esse número de pacientes, pois alguns desses nem sequer se submeteram a coleta no laboratório, outros, simplesmente não retornaram. É relevante ressaltar que houve dedicação e insistência para que esses retornos ocorressem, mas não houve sucesso com o retorno de alguns desses pacientes, o que não enriqueceu o Projeto da forma que era esperada

### 5.1. Coleta de dados

#### 5.1.1. Avaliação clínica

A avaliação clínica inicial foi feita por médico dermatologista (orientador/colaborador) que diagnosticou a presença acantose nigricans nos pacientes, através de exame dermatológico. Em seguida, esses pacientes foram encaminhados para serem avaliados através do protocolo de atendimento, o questionário. Todos os pacientes foram submetidos a um questionário que inclui dados relacionados ao estado civil, escolaridade, cor, procedência, endereço residencial. Também foram questionados dados relacionados ao tempo de evolução das manchas, localização, sintomas presentes como dor, prurido locais; foi perguntado sobre o uso de medicamentos que poderiam estar associados ao surgimento da acantose nigricans, bem como sobre a presença de história familiar da dermatose em questão. Nesse questionário foram registrados valores do peso, altura e IMC. E depois desses questionamentos foram solicitados os exames laboratoriais e, caso fosse necessário, algum exame de imagem de acordo com a necessidade e queixas de cada paciente. O retorno desses pacientes, com o resultado dos exames solicitados, foi marcado e realizado no Serviço de Endocrinologia do Ambulatório Araújo Lima. Após o retorno de alguns pacientes, os parâmetros pesquisados nos exames foram classificados em baixo, normal e elevado. E foi registrado nesse questionário o possível diagnóstico. E caso houvesse confirmação de algum distúrbio endócrino-metabólico, estes pacientes seriam avaliados e acompanhados pelo Serviço de Endocrinologia, consistindo, dessa forma, a função do projeto em apenas rastrear tais doenças.

## 5.2. Análises laboratoriais

### 5.2.1. Análises bioquímicas

Foi solicitada, para todos os pacientes avaliados, a análise bioquímica, com pesquisa do perfil lipídico, com obtenção dos níveis de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicerídeos, bem como foi pesquisada a glicemia, dosagem de alguns hormônios, de acordo com as queixas e exame clínico de cada paciente e com a suspeita diagnóstica. E dependendo das queixas e clínica dos pacientes avaliados, foi pedida a análise de outros parâmetros como cortisol livre urinário, níveis de cortisol em teste de supressão com dexametasona, etc. Também foi solicitado exame de imagem, no que dependesse da história clínica e suspeita diagnóstica de cada paciente. Tal análise é de fundamental importância para o esclarecimento da relação da presença de distúrbios endócrino-metabólicos com a acantose nigricans.

### 5.3. Análise dos dados.

#### 5.3.1 Considerações Preliminares

Este estudo se constitui de uma pesquisa com dados oriundos de uma ficha de avaliação de Rastreamento de Doenças Endócrino – metabólicas em pacientes com *Acantose Nigricans*, na qual constava identificação, dados clínicos, exames laboratoriais e doenças associadas. O objetivo principal é avaliar a prevalência de alterações endócrino-metabólicas em pacientes portadores de *Acantose Nigricans* através de solicitação de exames laboratoriais a fim de analisar a relação desta mancha na pele com os distúrbios endócrino-metabólicos.

#### 5.3.2. Materiais

Os dados foram digitalizados na planilha Excel<sup>®</sup>. As análises estatísticas foram feitas no software R 2.9.2.

## 6. RESULTADOS FINAIS E DISCUSSÃO

### 6.1. Características dos pacientes

Foram observados neste estudo 21 (100%) pacientes, sendo 18 (85,71%) mulheres e 3 (14,29%) homens. A média e o desvio padrão das idades dos pacientes foram de  $30 \pm 13,08$  anos. A idade mínima encontrada foi de 12 anos e a idade máxima foi de 55 anos.

**Tabela 01:** Perfil dos pacientes

Variáveis	Frequência Absoluta (F)	Frequência Relativa (f%)	Média $\pm$ DP	Amplitude
<b>Idade</b>				
10  — 20	4	19.05%	30 $\pm$ 13,08	12  — 55 Anos
20  — 30	9	42.86%		
30  — 40	4	19.05%		
40  — 50	1	4.76%		
Mais de 50	3	14.29%		
<b>Sexo</b>				
Feminino	18	85.71%		
Masculino	3	14.29%		
<b>Raça</b>				
Negro	6	28.57%		

Pardo 15 71.43%

DP: Desvio-padrão

Como observado na tabela acima, o sexo feminino foi mais prevalente na amostra, representando o sexo feminino, o de maior proporção. Quanto à raça, estudos como o de Araújo e col., afirma que as raças com maior frequência de acantose nigricans são as raças parda e negra (ARAÚJO, 2002). Foi constatada a prevalência de 71,43% de pardos e 28,57% de negros na pesquisa em questão.

É possível observar também a frequência de acantose nigricans em populações jovens, onde a faixa etária mais freqüente foi entre 20 e 30 anos, com 9 casos, o que provavelmente decorre do fato de a obesidade ser prevalente nessa faixa etária. Segundo estudo de Hermannns-Lê e col., a população juvenil tem apresentado obesidade e resistência à insulina, fatores contribuintes para o surgimento de Acantose nigricans nessa população (HERMANNNS-LÊ, 2004). Através do estudo de Araújo e col., no grupo das mulheres com acantose nigricans, a idade média foi significativamente menor (ARAÚJO, 2002).

## 6.2. Características Clínicas

### 6.2.1 Tempo de evolução

Na tabela 02, observa-se que 18 (85,71%) pacientes afirmaram que o surgimento da doença ocorreu há mais de 12 meses, 3 (14,39%) pacientes afirmaram que o aparecimento da mancha foi a alguns meses atrás. Em relação ao surgimento de acrocórdons 10 (47,62%) pacientes relataram não ter acrocórdons e 11 (52,38%) afirmam ter acrocórdons. Nos relatos sobre seus familiares, dos 21 (100%) pacientes, somente 10 (47,62%) pacientes afirmaram ter um histórico positivo familiar de Acantose Nigricans.

**Tabela 02:** Prevalência da doença nos pacientes

Variáveis	(F)	(f%)
<b>Tempo de evolução</b>		
Anos	18	85.71%
Meses	3	14.29%

### Acrocórdons

Não	10	47.62%
Sim	11	52.38%
<b>História Familiar</b>		
Não	11	52.38%
Sim	10	47.62%

---

Dos 21 pacientes, 85,71% relataram surgimento de Acantose por um período acima de 1 ano, o que revela uma manifestação cutânea de longa data. A acantose nigricans decorre da resistência à insulina, que muitas vezes é resultado da obesidade, podendo, dessa forma, a acantose nigricans, estar presente por período de tempo prolongado, por anos, concomitantemente com a obesidade de presente por longo período (ARAÚJO, 2002; HERMANNNS-LÊ, 2004).

Mais da metade dos pacientes avaliados, representando 52,38%, queixaram presença de acrocórdons concomitantemente à Acantose Nigricans. Acrocórdons são tumores cutâneos fibroepiteliais mais comuns; sendo pólipos benignos adquiridos que surgem em dobras naturais da pele, como em regiões cervicais, axilar, inguinal, crural, perianal, inframamária, pálpebras e sulco interglúteo. Acrocórdons são lesões dermatológicas comuns na população e estão associados ao diabetes mellitus, à obesidade, à resistência insulínica e à aterosclerose. É imprescindível a identificação precoce de pacientes com resistência insulínica em indivíduos que apresentam acantose nigricans ao exame físico associada com acrocórdons (TAMEGA, 2010).

47,62% da amostra em questão referiram presença de Acantose em outros membros da família, não sendo essa informação suficiente para determinar a possibilidade de hereditariedade, pois a Acantose é prevalente em pacientes obesos, e a obesidade tem como fator de risco a história familiar (VILAR, 2006). Dessa forma, fica difícil afirmar se a presença de Acantose é pelo fator hereditariedade, ou se é decorrente de história de obesidade em família (AZULAY, 2006; ARAÚJO, 2002; VILAR, 2006).

### **6.2.2. Sinais e Sintomas Locais**

Na tabela 03, encontra-se os sinais e sintomas locais da mancha nos pacientes, 17 (80,95%) pacientes afirmam não ter prurido, e somente, 4 (19,05%) pacientes relataram ter prurido, todos os pacientes deste estudo afirmaram não sentirem dor e não haverem sangramento no local da mancha.

**Tabela 03:** Sinais e sintomas locais

<b>Variáveis</b>	<b>(F)</b>	<b>(f%)</b>
<b>Sinais e Sintomas Locais</b>		
<b>Prurido</b>		
Não	17	80.95%
Sim	4	19.05%
<b>Dor</b>		
Não	21	100.00%
Sim	0	0.00%
<b>Sangramento</b>		
Não	21	100.00%
Sim	0	0.00%

Sintomas locais como prurido podem ocorrer na presença de *Acantose nigricans*, como vistos em 2 casos do estudo de Hermanns-lê e col., em que 2 pacientes apresentaram juntamente com a *acantose nigricans* sintomas locais como prurido e eritema, tais lesões mimetizaram uma dermatite inflamatória pelos sintomas locais associados. A *acantose* pode estar associada à presença de sintomas locais como prurido em alguns casos (HERMANNNS-LÊ, 2002).

### 6.2.3. Localização

Na tabela 04, encontram-se as informações da localização da mancha no corpo do paciente. A região mais prevalente foi a região cervical com 21 (100%) casos, na região da axila teve 14 (66,67%) casos, região inguinal teve 11 (52,38%) casos, na região da cintura teve somente 1 (4,76%) caso, na região do dedos 3 (14,29%) casos e na região anogenital houve apenas 2 (9,52%) casos. Nas regiões da mucosa, umbigo, palmo plantar e aréola mamária não houve nenhum caso relatado pelos pacientes, respectivamente.

**Tabela 04:** Localização da mancha

<b>Variáveis</b>	<b>(F)</b>	<b>(f%)</b>
<b>Localização</b>		
<b>Região Cervical</b>		
Não	0	0.00%
Sim	21	100.00%
<b>Axila</b>		
Não	7	33.33%
Sim	14	66.67%
<b>Região Inguinal</b>		
Não	10	47.62%
Sim	11	52.38%

<b>Mucosa</b>		
Não	21	100.00%
Sim	0	0.00%
<b>Cintura</b>		
Não	20	95.24%
Sim	1	4.76%
<b>Dedos</b>		
Não	18	85.71%
Sim	3	14.29%
<b>Umbigo</b>		
Não	21	100.00%
Sim	0	0.00%
<b>Palmo-Plantar</b>		
Não	21	100.00%
Sim	0	0.00%
<b>Região Anogenital</b>		
Não	19	90.48%
Sim	2	9.52%
<b>Aréola Mamária</b>		
Não	21	100.00%
Sim	0	0.00%

As áreas de dobras foram as mais atingidas na amostra em questão. A Acantose Nigricans pode ocorrer em qualquer local da superfície corpórea, mas tem predileção por áreas intertriginosas, áreas de dobra, sendo a área mais atingida a região cervical, axilas, face lateral do pescoço, superfície flexora dos membros, região periumbilical, inframamária (MAILLER-SAVAGE, 2008; ARAÚJO, 2002; TAMEGA, 20010).

#### 6.2.4. IMC – Índice de massa corpórea

Na tabela 05, encontra-se as características físicas dos pacientes, neste estudo constaram 3 (14,29%) pacientes com obesidade de grau I, obesidade de grau II e com peso normal, respectivamente. A maior prevalência foi a classe de obesidade de grau III totalizando 8 (38,10%) casos, e com 4 (19,05%) casos a classe de pré obeso.

**Tabela 05:** Índice de massa corpórea (IMC)

Variáveis	(F)	(f%)
<b>IMC</b>		
Obesidade Grau I (30,0  — 34,9)	3	14.29%
Obesidade Grau II (35,0  — 39,9)	3	14.29%
Obesidade Grau III (Acima de 40,0)	8	38.10%
Peso Normal (18,5  — 24,9)	3	14.29%
Pré Obeso (25,0  — 29,9)	4	19.05%

Como pode ser observado, a obesidade foi prevalente na amostra em questão, sendo esta endocrinopatia uma importante causa que deve ser considerada e investigada em pacientes portadores de Acantose nigricans, já que a obesidade é o distúrbio endócrino mais comum associado a esta alteração na pele, já que é uma importante causa de resistência à insulina por estimular a secreção de insulina, como um mecanismo compensatório. E esta insulina em excesso, se ligando aos receptores dos fatores de crescimento insulina-like tipo 1 (IGF-1), propicia a proliferação de queratinócitos e fibroblastos da pele, resultando no aparecimento de acantose nigricans (HERMANNNS-LÊ, 2004).

O IMC em mulheres portadoras de Acantose Nigricans foi significativamente maior no estudo de Araújo e Col. (ARAÚJO, 2002). Entre as idades de 12 a 30 anos, a obesidade é a mais comum anormalidade associada com acantose nigricans, tal condição é mais freqüente na população negra. A extensão da Acantose Nigricans comumente desenvolvida em indivíduos jovens com obesidade correlaciona-se com os graus de excesso de peso e até presença de diabetes (HERMANNNS-LÊ, 2004).

### **6.3 DADOS LABORATORIAIS DOS PACIENTES**

#### **6.3.1 Exames laboratoriais**

Quanto ao perfil lipídico dos 21 pacientes analisados, houve presença de alterações nos parâmetros envolvidos, os níveis de colesterol estavam elevados em 5 casos, correspondendo a 23,81%, o HDL-colesterol apresenta valores abaixo do normal em 9 casos (42,86%), o LDL-colesterol apresentou valores acima do normal em 2 casos, correspondendo a 9,52% dos indivíduos, os triglicerídeos estavam elevados em 7 indivíduos, correspondendo a 33,33% dos casos. Quanto à glicemia, 2 indivíduos mostraram valores acima da normalidade, com 9,52%, e 80,95% apresentaram níveis normoglicêmicos. A curva glicêmica foi solicitada para 11 pacientes, sendo que desses, 5 pessoas trouxeram os resultados, destas, 2 apresentaram valores alterados, o que corresponde a 9,52%, e os outros 3 apresentaram normalidade com 14,29% da amostra, porém 6 não trouxeram o resultado desse exame. A insulina foi pedida para 15 pacientes, sendo que destes, apenas 1 pacientes apresentou valor acima do normal, o que

corresponde a 4,76% da amostra, sendo normal em 14 indivíduos, com 66,67%. Tais valores referentes à glicemia, curva glicêmica e aos níveis de insulina são considerados valores insuficientes para confirmar a prevalência de intolerância à glicose e resistência à insulina que ocorrem em pacientes portadores de Acantose Nigricans, devido ao fato de alguns desses pacientes não trazerem os parâmetros solicitados, o que não enriqueceu o projeto em questão. Quanto ao TSH (Hormônio tireoestimulante), houve solicitação deste para 2 pessoas, sendo que apenas 1 trouxe o resultado que apresentou normalidade com 4,76% da amostra. O hormônio da tireóide - T4 livre (tiroxina livre) foi solicitado para 3 pessoas, sendo que 1 apresentou nível abaixo dos níveis normais, o que corresponde a 4,76%, e 2 retornaram apresentando resultado dentro da normalidade (9,52%). O hormônio ACTH (hormônio corticotrópico), produzido na hipófise, foi solicitado para 1 pessoa, que apresentou normalidade quando ao resultado, com 4,76% da amostra. Quanto às gonadotrofinas, o hormônio luteinizante (LH) foi solicitado para 1 pessoa que mostrou normalidade com 4,76% da amostra, e o hormônio folículo estimulante (TSH) foi solicitado para 1 indivíduo que mostrou resultado normal, o que corresponde a 4,76% da amostra. A testosterona livre foi solicitada para 1 pessoa, que não trouxe o resultado do exame. O hormônio cortisol foi pedido para 1 pessoa que mostrou valor acima do nível de normalidade, com 4,76% da amostra. O cortisol urinário foi solicitado para 1 pessoa que apresentou valor acima do normal, o que corresponde a 4,76% da amostra. Tais valores, juntamente com a clínica desta pessoa, foram de imprescindível importância para definição do diagnóstico de Cushing. Outros parâmetros solicitados foram o hormônio androstenediona para 1 indivíduo, que apresentou valor normal, correspondendo a 4,76% da amostra, e o hormônio do crescimento (GH) para 1 pessoa, que apresentou normalidade, o que corresponde a 4,76% da amostra. Quanto aos exames de imagem, apenas uma ultrassonografia USG foi solicitada, o que corresponde a 4,76% da amostra, 1 ressonância da sela túrcica (crânio) foi solicitada, o que corresponde a 4,76% da amostra. Não houve necessidade de solicitação de Tomografia computadorizada na amostra em questão.

**Tabela 06:** Localização da mancha

<b>Variáveis</b>	<b>(F)</b>	<b>(f%)</b>
<b>Exames Laboratoriais</b>		
<b>Colesterol</b>		
Abaixo	0	0.00%
Acima	5	23.81%
Normal	16	76.19%

**HDL**

Abaixo	9	42.86%
Acima	1	4.76%
Normal	11	52.38%

**LDL**

Abaixo	1	4.76%
Acima	2	9.52%
Normal	18	85.71%

**Triglicerídios**

Acima	7	33.33%
Normal	14	66.67%

**Glicemia**

Abaixo	2	9.52%
Acima	2	9.52%
Normal	17	80.95%

**Curva glicêmica**

Acima	2	9.52%
Não pedido	10	47.62%
Não trouxe	6	28.57%
Normal	3	14.29%

**Insulina**

Acima	1	4.76%
Não pedido	6	28.57%
Normal	14	66.67%

**TSH**

Não pedido	19	90.48%
Não trouxe	1	4.76%
Normal	1	4.76%

**T4L**

Abaixo	1	4.76%
Não pedido	18	85.71%
Normal	2	9.52%

**ACTH**

Não pedido	20	95.24%
Normal	1	4.76%

**LH**

Não pedido	20	95.24%
Normal	1	4.76%

**FSH**

Não pedido	20	95.24%
Normal	1	4.76%

**Testosterona Livre**

Não pedido	20	95.24%
Não trouxe	1	4.76%

**Cortisol Plasm**

Acima	1	4.76%
-------	---	-------

Não pedido	20	95.24%
<b>Cortisol Urin</b>		
Acima	1	4.76%
Não pedido	20	95.24%
<b>Outros</b>		
Androstenediona: normal	1	4.76%
Gh	1	4.76%
<b>Exame de Imagem</b>		
<b>USG</b>		
Não	20	95.24%
Sim	1	4.76%
<b>Resson</b>		
Não	20	95.24%
Sim	1	4.76%
<b>TC</b>		
Não	21	100.00%

Notam-se que mais de 50% dos pacientes apresentam alteração de alguma fração dos lipídeos, o que reforça a relação com excesso de peso nesses indivíduos. Entretanto, ainda não é possível afirmar que tais alterações são os fatores que predispueram o surgimento de Acantose, pois a própria obesidade isolada gera a dislipidemia.

As Dislipidemias são alterações no perfil lipídico, as quais podem se apresentar sob 4 situações bem definidas: 1) hipercolesterolemia isolada (valores aumentados do CT); 2) hipertrigliceridemia isolada (valores aumentados dos TG); 3) hiperlipidemia mista (valores aumentados do CT e dos TG); 4) diminuição isolada do HDL-c ou em associação com aumento do LDL-c e/ou dos TG (CONSENSO BRAS. SOBRE DISLIPIDEMIAS).

A obesidade é frequentemente associada a elevados níveis no plasma de ácidos gordurosos, que induzem a resistência à insulina através da inibição da atividade de transporte da glicose. O excesso de peso predispõe como fator de risco, o surgimento de doenças cardiovasculares e anormalidade no metabolismo de lipídeos e glicose (DIRETRIZES PARA CARDIOLOGISTAS SOBRE EXCESSO DE PESO E DOENÇA CARDIOVASCULAR DOS DEPARTAMENTOS DE ATEROSCLEROSE).

Pacientes obesos geralmente cursam com aumentos nos níveis lipídeos, principalmente os que apresentam obesidade abdominal, central, Tal fato é considerado fator de risco para o surgimento de doenças coronarianas (CONSENSO BRAS. SOBRE DISLIPIDEMIAS).

A dislipidemia pode estar presente em pacientes portadores de acantose nigricans, entretanto, poucos estudos até o momento se referem a alterações lipídicas em pacientes com Acantose nigricans. Pode haver níveis menores do HDL-colesterol em pessoas portadoras de Acantose nigricans, mas é preciso haver uma melhor avaliação para definir se tal alteração é decorrente da presença de Acantose nigricans ou da variável obesidade (ARAÚJO, 2002).

A Acantose nigricans é um marcador de alteração no transporte de glicose devido à falta de resposta à ação da insulina (resistência à insulina), podendo os níveis de glicose estar alterados, revelando intolerância à glicose, bem como os níveis de insulina podem apresentar elevação de seus valores. Tal fato é fator predisponente ao surgimento de acantose nigricans (ARAÚJO, 2002; LOPES, 2009; HERMANNNS-LÊ, 2004).

Na amostra estudada, não foi evidenciada nenhuma doença da tireóide. É importante a análise de hormônios relacionados às funções da tireóide, como o hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina livre (T4-L), já que estes quando alterados denunciam doenças da tireóide, que podem até cursar também com alterações na pele como a Acantose nigricans. Outras endocrinopatias que podem levar ao surgimento de Acantose são Doença de Cushing, Ovários Policísticos, Diabetes Mellitus, Resistência à Insulina (ARAÚJO, 2002; LOPES, 2009).

Houve a identificação de um caso da Doença de Cushing na amostra em questão, que foi definida através da clínica da paciente e dos parâmetros laboratoriais alterados para a presença desta patologia. A Doença de Cushing, que cursa com produção elevada de cortisol, pode cursar com alterações da pele como hiperpigmentação e com alteração de fâneros, como o hirsutismo (VILLAR, 2006). Na Doença de Cushing há aumento dos níveis de cortisol urinário de 24h e do cortisol plasmático (LOPES, 2009).

### **6.3. Doenças Associadas**

Na tabela 07, verificam-se as doenças associadas à Acantose Nigricans, a doença mais prevalente neste estudo foi a Dislipídemia e a Obesidade com 15 (71,43%) e 13(61,90%) casos, respectivamente. As doenças como Diabetes, Doença de *Cushing*, e a Resistência a Insulina obtiveram somente 1 (4,76%) pessoa para cada caso.

**Tabela 07:** Doenças Associadas

<b>Variáveis</b>	<b>(F)</b>	<b>(f%)</b>
<b>Doenças Associadas</b>		
<b>Dislipídemia</b>		
Não	6	28.57%
Sim	15	71.43%
<b>Obesidade</b>		
Não	8	38.10%
Sim	13	61.90%
<b>Diabetes</b>		
Não	20	95.24%
Sim	1	4.76%
<b>Doença de <i>Cushing</i></b>		
Não	20	95.24%
Sim	1	4.76%
<b>Resistência à insulina</b>		
Não	20	95.24%
Sim	1	4.76%

Como alguns pacientes não retornaram com os resultados dos exames solicitados, houve frequência apenas de algumas endocrinopatias na amostra em questão, o que contribuiu pouco para correlacionar com os dados da literatura. Apesar disso, foi possível identificar a presença de algumas doenças endócrinas, como Diabetes, Doença de *Cushing*, Obesidade, Resistência à insulina e Dislipidemias.

A obesidade está estreitamente ligada às alterações dos níveis de gordura, chamadas de dislipidemias, sendo a mesma, fator de risco para doenças coronarianas e cerebrovasculares (CONSENSO BRAS. SOBRE DISLIPIDEMIAS). A obesidade é fator de risco para o surgimento de resistência à insulina, a qual em excesso leva à proliferação de queratinócitos e fibroblastos da pele, por ligação com receptores dos fatores de crescimento insulina-like tipo 1 da epiderme, tendo como consequência o espessamento e hiperpigmentação característicos da Acantose Nigricans (HERMANNSS-LÊ, 2004).

Indivíduos obesos com resistência à insulina têm maior risco de desenvolverem Diabetes Mellito tipo 2, quando a capacidade de secreção de insulina não consegue diminuir os níveis séricos de glicose, levando à hiperglicemia (VILLAR, 2006).

A forma benigna da Acantose Nigricans pode ser idiopática, hereditária, induzida por drogas e as causadas por doenças endócrinas. Entre as principais doenças endócrinas causadoras de Acantose, há a Obesidade, Hiperinsulinismo, Diabete Mellitus, Resistência á insulina, Doença de Cushing, Ovários Policísticos, Tireoidopatias, Doença de Addison, Acromegalia, Hirsustismo, alguns dos quais cursam com resistência à insulina (ARAÚJO, 2002).

## 7. CONCLUSÃO

A Acantose Nigricans é uma alteração na pele com características de espessamento, hiperpigmentação acastanhada que pode denotar desde uma herança familiar, uma consequência de uso de algum medicamento, pode denunciar a presença de neoplasias, como pode também ser um marcador para a presença de doenças endócrinas, como foi exposto no decurso dessa pesquisa. Sendo um indício importante para a Medicina rastrear, pesquisar doenças hormonais e metabólicas através da solicitação de exames laboratoriais com atenção aos níveis de glicemia, lípidos, insulina, e a pesquisa de outros hormônios, a fim diagnosticar determinada doença se presente para a conduta devida para esses pacientes.

A Obesidade foi prevalente na amostra do trabalho, mostrando o aumento dessa morbidade na população atual, sendo uma doença que traz muitos prejuízos para a saúde dos indivíduos em geral, uma vez que é fator de risco para doenças cardíacas, cerebrovasculares e comprometimento da qualidade de vida. As dislipidemias foram identificadas nos pacientes avaliados, o que evidencia uma estreita relação dessas com a Obesidade, correlacionando-as com o surgimento de alterações metabólicas como a resistência à insulina, que é fator predisponente para o surgimento de Acantose nigricans.

Outras doenças poderiam ser encontradas se outros exames solicitados fossem acrescidos no número da amostra em questão, entretanto, alguns pacientes abandonaram o projeto, o que prejudicou novas inferências diagnósticas que enriqueceriam o trabalho em questão.

Dado o exposto, é evidente a imprescindibilidade da investigação da Acantose Nigricans, considerando-a como marcador de alterações do metabolismo de hormônios, lípidos, e do metabolismo da glicose. Sendo relevante o exame clínico e físico de seus portadores para conclusões diagnósticas e condutas devidas a fim de proporcionar melhor qualidade de vida, com medidas apropriadas para cada caso.

## CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

<b>Nº</b>	<b>Descrição</b>	<b>Ag 200 9</b>	<b>Set</b>	<b>Out</b>	<b>Nov</b>	<b>Dez</b>	<b>Jan 201 0</b>	<b>Fev</b>	<b>Ma r</b>	<b>Abr</b>	<b>Mai</b>	<b>Jun</b>	<b>Jul</b>
<b>1</b>	Revisão Bibliográfica	R	R	R	R	R	R	R	R	R			
<b>2</b>	Coleta de Dados	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
<b>3</b>	Avaliação dos dados					R	R	R	R				
<b>4</b>	Elaboração do Relatório Parcial						R						
<b>5</b>	Análise dos dados coletados										R	R	
<b>6</b>	Elaboração do Resumo e Relatório Final										R		
<b>7</b>	Preparação da Apresentação Final para o Congresso											R	R

R = Atividade já realizada

X = Atividade ainda não realizada

N = Atividade não realizada

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adigun CG, Pandya AG. Improvement of idiopathic acanthosis nigricans with a triple combination depigmenting cream. 2009; 23:486-7.
2. Anderson SHC, Hudson-Peacock M, Muller AF. Malignant acanthosis nigricans: potencial role of chemotherapy. Br J Dermatol. 1999; 141:714-16.
3. Araújo LMB, De Viveiros AMC, Lopes RC, Porto MV, Viana AC, et al. Acanthosis nigricans em mulheres obesas de uma população miscigenada: um marcador de distúrbios metabólicos. An Bras Dermatol. 2002 Set; 77(5): 537-43.
4. Azulay RD, Zulay DR. Dermatologia. 4ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
5. Baracat EC, Soares JMJ. Ovários policísticos, resistência insulínica e síndrome metabólica. Ver. Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Vol. 29, nº. 3. Rio de Janeiro, 2007.
6. Brickman WJ, Binns HJ, Jovanovic BD, Kolesky S, Mancini AJ, Metzger BE. Acanthosis Nigricans: A Common Finding in Overweight Youth. Ped Dermatol. 2007; 24(6): 601-6.
7. Castro M, Moreira AC. Diagnóstico Laboratorial da Síndrome de Cushing. Arq Bras de Endocrinologia & Metabologia. São Paulo, Vol 46 N° 1, 2002.
8. Cruz PD, Hud JA. Acanthosis nigricans and insulin resistance. J Invest Dermatol 1992; 98(6): 82-5
9. Ferriani RA. Novo consenso para a Síndrome dos Ovários Policísticos. Rev. Associação Médica Brasileira. Vol. 50, nº. 1. São Paulo, 2004.
10. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, et al. Fitzpatrick's – Dermatology in General Medicine. 7ªed. Nova York: McGraw-Hill; 2008.
11. Gadelha RGN et AL. Síndrome dos ovários policísticos e síndrome metabólica: uma associação significativa com implicações clínicas. PUBLICA 1, pág. 68-77, 2005.

12. Hermanns-Lê T, Scheen A, Piérard GE. Acanthosis Nigricans Associated with Insulin Resistance: Pathophysiology and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5(3): 199-203.
13. Hermanns-Lê T, Hermanns JF, Piérard GE, Juvenile Acanthosis Nigricans and Insulin Resistance. *Pediatric Dermatology.*2002; Vol. 19. nº 01: 12-14.
14. Kumar V, Abbas AK.,Fausto N. *Patologia: Bases Patológicas das Doenças.* 7ªed. São Paulo: Elsevier; 2005.
15. Lopes AC et AL. *Tratado de Clínica Médica.* Vol. 2. 2. Ed. São Paulo: Roca, 2009.
16. Mailler-Savage EA, Adams BB. Brian B. Exogenous Insulin-Derived acanthosis Nigricans. *Arch Dermatol.* 2008 Jan; 144(1): 126-7.
17. Piato S et AL. *Tratado de Ginecologia.* 2 Ed. São Paulo: Artes Médicas, 2002.
18. Rapini RP. *Dermatopatologia Prática.* Rio de Janeiro: Di-Livros, 2007.
19. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Consenso Brasileiro sobre Dislipidemia: Detecção, avaliação e tratamento. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63 (supl):1-13; 2ª Ed.
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes para Cardiologistas sobre Excesso de Peso e Doença Cardiovascular dos Departamentos de Aterosclerose, Cardiologia Clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia.
21. Tamega AA, Guiotoku MM, Miot HA, Aranha AMP, Miot LDB. Associação entre Acrocórdons e resistência à Insulina. *An. Bras Dermatol.* 2010; 85(1):25-31.
22. Vilar L, Kater CE et AL. *Endocrinologia Clínica.* 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

# **ANEXO – A**

## TCLE – TERMO DE COMPROMISSO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES

**Título:** Rastreamento de doenças endócrino-metabólicas em pacientes com acantose nigricans

**Pesquisador (es) responsável(is):** Raquel da Silva Gama, Patrícia Bandeira de Melo Akel, Déborah Laredo Jezini, Eduardo N. Kimura

**Nº Ficha:** \_\_\_\_\_

*Descrição e objetivo*

Pedimos ao(a) Sr(a) pai ou mãe que permita que seu filho (a) participe do presente estudo que visa pesquisar alguns tipos de doenças endócrino-metabólicas em pacientes com alterações na pele, como o escurecimento e engrossamento, o que chamamos de “Acantose Nigricans”. A realização deste trabalho será feita através da Universidade Federal do Amazonas, no Ambulatório Araújo Lima. Esse Estudo proporcionará conhecimentos sobre associação dessas doenças com essa alteração na pele em nossa cidade. Pedimos autorização para o (a) Sr (a) que é responsável pelo seu filho (a) a fim de que este (a) compareça às consultas médicas acompanhado dos Senhores e, dessa forma, faremos acompanhamento clínico com seu filho (a) a fim de fazermos exames físico e do sangue, o qual será coletado em pequena quantidade de uma veia para pesquisarmos se há alteração do açúcar, das gorduras e de hormônios.

*Fotografias*

Serão fotografadas essas alterações da pele. Essas fotos poderão ser mostradas preservando a identidade de seus filhos, omitindo a face dos menores de idade, as imagens dessas alterações poderão ser circuladas ou apresentadas em reuniões de estudo, com a finalidade de estudarmos a relação dessas alterações de cor da pele com doenças hormonais. As fotografias poderão estar sozinhas ou acompanhadas de materiais escritos, impressos, gráficos ou áudio, para médicos, enfermeiros, farmacêuticos e outros profissionais relacionados. Manteremos em segredo os dados pessoais de identificação de seu filho (a). Em caso de fotografias da face será descaracterizada a identidade através do uso de tarja nos olhos. Mas se o (a) Sr (a) não quiser que tiremos a foto de seu filho (a) ou que mostremos nas reuniões, então não faremos, respeitaremos sua decisão.

*Autorização*

Recebi os respectivos esclarecimentos que participarei desta pesquisa. Depois de firmada a autorização, a participação será exclusivamente voluntária.

*Riscos Associados ao estudo*

Os únicos riscos são os ligados a própria coleta de sangue, em que será tirada uma pequena quantidade de sangue de uma veia do braço, podendo causar uma leve dor no local do braço e também pode aparecer uma mancha roxa no local da retirada que duram só alguns dias.

*Benefícios*

Participando neste estudo, não terei qualquer ganho adicional, também não terei nenhum custo. Terei a vantagem de conhecer sobre as possíveis doenças endócrino-metabólicas associadas às alterações da pele. Sei que estarei contribuindo para o conhecimento desta doença.

*Confiabilidade e avaliação dos registros*

Os registros ficarão apenas com os participantes do projeto. A identidade de meu filho(a) permanecerá sempre em segredo de acordo com as normas/leis legais regulamentárias de proteção nacional e internacional.

*Direito a retirada do estudo*

Eu tenho o direito de fazer qualquer pergunta sobre os riscos que podem acontecer com meu filho (a) durante a participação neste estudo.

Eu tenho o direito de retirar a participação de meu filho (a) neste estudo a qualquer momento.

*Participação voluntária*

A participação de meu filho neste estudo é voluntária. Se eu recusar a participação neste estudo, não haverá qualquer tipo de pagamento ou perda de benefícios a que eu tenha direito.

*Consentimento pós-informação*

É, por estar devidamente informado e esclarecido sobre o conteúdo deste termo, que livremente, expresse meu consentimento para a inclusão do meu filho (a), como sujeito, nesta pesquisa.

\_\_\_\_\_

Assinatura do pai (mãe) ou responsável legal

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data

\_\_\_\_\_

Pesquisador responsável

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data



Impressão Dactiloscópica

## **ANEXO - B**

## TERMO DE COMPROMISSO LIVRE E ESCLARECIDO PARA ADULTOS

**Título:** Rastreamento de doenças endócrino-metabólicas em pacientes com acantose nigricans

**Pesquisador(es) responsável(is):** Raquel da Silva Gama, Patrícia Bandeira de Melo Akel, Déborah Laredo Jezini, Eduardo N. Kimura

**Nº Ficha:** \_\_\_\_\_

### *Descrição e objetivo*

Convidamos o (a) Sr (a) a participar do presente estudo que visa pesquisar alguns tipos de doenças endócrino-metabólicas em pacientes com alterações na pele, como o escurecimento e engrossamento, o que chamamos de “Acantose Nigricans”. A realização deste trabalho será feita através da Universidade Federal do Amazonas, no Ambulatório Araújo Lima. Esse Estudo proporcionará conhecimentos sobre associação dessas doenças com essa alteração na pele em nossa cidade. Pedimos autorização para o (a) Sr (a) comparecer às consultas médicas que marcaremos para acompanhamento e para fazermos exames físicos e do sangue, o qual será coletado em pequena quantidade de uma veia para pesquisarmos se há alteração do açúcar, das gorduras e de hormônios.

### *Fotografias*

Serão fotografadas essas alterações da pele. Essas fotos poderão ser mostradas, circuladas ou apresentadas em reuniões de estudo, com a finalidade de estudarmos a relação dessas alterações de cor da pele com doenças hormonais. As fotografias poderão estar sozinhas ou acompanhadas de materiais escritos, impressos, gráficos ou áudio, para médicos, enfermeiros, farmacêuticos e outros profissionais relacionados. Manteremos em segredo os dados pessoais de identificação. Em caso de fotografias da face será descaracterizada a identidade através do uso de tarja nos olhos. Mas se o (a) Sr (a) não quiser que tiremos a foto ou que mostremos nas reuniões, então não faremos, respeitaremos sua decisão.

### *Autorização*

Recebi os respectivos esclarecimentos que participarei desta pesquisa. Depois de firmada a autorização, a participação será exclusivamente voluntária.

### *Riscos Associados ao estudo*

Os únicos riscos são os ligados a própria coleta de sangue, em que será tirada uma pequena quantidade de sangue de uma veia do braço, podendo causar uma leve dor no local do braço e também pode aparecer uma mancha roxa no local da retirada que duram só alguns dias.

### *Benefícios*



# **ANEXO - C**



### RASTREAMENTO DE DOENÇAS ENDÓCRINO-METABÓLICAS EM PACIENTES COM ACANTOSE NIGRICANS

DADOS PESSOAIS	Nº DO PROTOCOLO		Prontuário SAME		Nome da mãe ou responsável (se menor de idade)	
	Nome do Paciente					
	Idade (anos)		Sexo 1 - Masc <input type="checkbox"/> 2 - Fem <input type="checkbox"/>	Raça/Cor 1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Brnca 5 - Indígena 6 - Outros		Escolaridade 1 - Analfabeto 2 - Fundamental 3 - Médio 4 - Superior 5 - Não se aplica
	UF	Município de Residência			Procedência	
DADOS CLÍNICOS	Bairro		Logradouro (rua, avenida,...)			
	Número	Complemento (apto., casa, ...)			Ponto de Referência	
	(DDD) Fone comercial		(DDD) Celular		(DDD) Fone Contato	(DDD) Fone Residencial
	Tempo de evolução 1: semana 2: mes 3: ano		Acrocórdon ? 1: Sim 2: Não	Sinais/Sintomas Locais <input type="checkbox"/> Prurido <input type="checkbox"/> Dor <input type="checkbox"/> Sangramento <input type="checkbox"/> Outros _____		
Hist Familiar 1: Sim 2: Não		Quem ?	Surgimento após uso de Medicamento ? 1: Sim 2: Não		Qual ? <input type="checkbox"/> Nizina <input type="checkbox"/> Ácido Nicotínico <input type="checkbox"/> Corceolide <input type="checkbox"/> Outros _____	
Localização		<input type="checkbox"/> Mucosa <input type="checkbox"/> Palmo-plantar	Patologias Associadas Pré-Exames:			
<input type="checkbox"/> Reg Cervical <input type="checkbox"/> Cintura <input type="checkbox"/> Reg Anogenital		<input type="checkbox"/> Axila <input type="checkbox"/> Dedos <input type="checkbox"/> Aréola Mamária	<input type="checkbox"/> Reg Inguinal <input type="checkbox"/> Umbigo <input type="checkbox"/> Outros _____	<input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> Menopausa	<input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> Outros	<input type="checkbox"/> Dislipidemia _____
<input type="checkbox"/> Osteoporose		IMC (Valor/Classe): _____	1. Abaixo do peso: < 18,5 2. Peso Normal: 18,5 – 24,9 3. Pré Ob.: 25,0 – 29,9 4. Ob Grau I: 30,0 – 34,9 5. Ob Grau II: 35,0 – 39,9 6. Ob Grau III: Acima de 40,0			
DADOS LABORATORIAIS	Exames laboratoriais 1- Normal 2- Abaixo 3- Acima					USG Transvaginal 1: Normal 2: Cistos ovarianos 3: Outros A/C
	<input type="checkbox"/> Col T <input type="checkbox"/> Glicemia <input type="checkbox"/> Na <input type="checkbox"/> ACTH <input type="checkbox"/> Testosterona livre	<input type="checkbox"/> HD <input type="checkbox"/> TT0G <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> Ác Úrico <input type="checkbox"/> 17 Hidroxiprogesterona	<input type="checkbox"/> LDL <input type="checkbox"/> Insulina <input type="checkbox"/> Ca <input type="checkbox"/> Prolactina <input type="checkbox"/> S DHEA	<input type="checkbox"/> VLVD <input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/> UR <input type="checkbox"/> LH <input type="checkbox"/> Cortisol Plasmático	<input type="checkbox"/> Trig <input type="checkbox"/> T4L <input type="checkbox"/> CR <input type="checkbox"/> FSH <input type="checkbox"/> Outro _____	Outros exames:
DOENÇAS ASSOCIADAS	<input type="checkbox"/> Dislipidemia <input type="checkbox"/> Addison <input type="checkbox"/> Resist Insulín <input type="checkbox"/> Neoplasia <input type="checkbox"/> Outras _____	<input type="checkbox"/> Obesidade <input type="checkbox"/> SOP <input type="checkbox"/> Dç Cushing <input type="checkbox"/> Dç Cushing	<input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> Tireoideopatia <input type="checkbox"/> Tireoideopatia			