



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

MARCOS PAULO DOS SANTOS BARRETO

**HIPOGLICEMIA ARTEFATUAL EM PACIENTE COM ESCLEROSE SISTÊMICA
E FENÔMENO DE RAYNAUD**

ARACAJU

2018

MARCOS PAULO DOS SANTOS BARRETO

**HIPOGLICEMIA ARTEFATUAL EM PACIENTE COM ESCLEROSE SISTÊMICA
E FENÔMENO DE RAYNAUD**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina como requisito parcial para a obtenção do título de graduação no curso de Medicina pela Universidade Federal de Sergipe.

Orientador: Profº Dr Kleyton de Andrade Bastos
Coorientador: Dr Douglas Rafanelle Moura de Santana Motta

Aracaju

2018

MARCOS PAULO DOS SANTOS BARRETO

**HIPOGLICEMIA ARTEFATUAL EM PACIENTE COM ESCLEROSE SISTÊMICA
E FENÔMENO DE RAYNAUD**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina como requisito parcial para a obtenção do título de graduação no curso de Medicina pela Universidade Federal de Sergipe.

Autor: Marcos Paulo dos Santos Barreto

Orientador: Profº Dr Kleyton de Andrade Bastos

Coorientador: Dr Douglas Rafanelle Moura de Santana Motta

É concedido à Universidade Federal de Sergipe permissão para reproduzir cópias desta monografia e emprestar ou vender tais cópias somente para fins acadêmicos e científicos. O autor reserva todos os direitos de publicação e nenhuma parte deste trabalho acadêmico pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Barreto, Marcos Paulo dos Santos

**HIPOGLICEMIA ARTEFATUAL EM PACIENTE COM ESCLEROSE SISTÊMICA
E FENÔMENO DE RAYNAUD**

Aracaju, 2018.

Trabalho de Conclusão de Curso, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde,
Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão.

I. Educação Médica. Universidade Federal de Sergipe. CCBS/DME.

**II. HIPOGLICEMIA ARTEFATUAL EM PACIENTE COM ESCLEROSE
SISTÊMICA E FENÔMENO DE RAYNAUD**

MARCOS PAULO DOS SANTOS BARRETO

**HIPOGLICEMIA ARTEFATUAL EM PACIENTE COM ESCLEROSE SISTÊMICA
E FENÔMENO DE RAYNAUD**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina como requisito parcial para a obtenção do título de graduação no curso de Medicina pela Universidade Federal de Sergipe.

Aprovado em: ____/____/____

1º examinador

2º examinador

3º examinador

AGRADECIMENTOS

É muito bom ter a tantas pessoas a agradecer. Sinto-me honrado de ter tantas pessoas maravilhosas em minha vida. Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, por permitir minha existência e possibilitar a realização de meus sonhos, por me conceder forças, serenidade e guiar meus passos em todos os momentos, pela sua luz nas horas mais difíceis.

À minha mãe, Raimunda, minhas avós, meus tios, meus irmãos, minha sogra, meus cunhados, meus primos, principalmente Raimundinha, Renata, Michael e demais parentes pelo amor incondicional, compreensão e apoio.

À minha esposa, Vanessa, pelo seu amor, cumplicidade, pela paciência e por tanto me ajudar nessa jornada para que eu alcançasse os meus objetivos.

À esta Universidade, aos mestres e toda equipe da Instituição, por meio da qual adquirir conhecimento para buscar novos saberes.

Ao Dr. Kleiton Bastos e Dr. Douglas Motta, pela paciência, pela amizade e pelos ensinamentos passados, por transmitirem humanidade e sempre me ensinar a colocar o paciente em primeiro lugar e por toda a orientação ao longo da elaboração deste trabalho.

À professora Carla Raquel Pereira Oliveira pela excelente correção da monografia e pelas ótimas sugestões.

A todos os meus professores, desde o primeiro da alfabetização, por tudo, pelos conhecimentos transmitidos, vocês foram minha referência, foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

Ao meu grupo de internato pelo suporte, alguns colegas em especial, amigos do curso, da vida, queria citar nomes, mas poderia esquecer algum, eles sabem que os tenho como especiais, o quanto não esquecerei seus exemplos de boas atitudes.

Aos colegas de trabalho, chefes das escolas trabalho e trabalhei, que me ajudaram a conciliar essa dura missão que é estudar trabalhando.

Ao meu avô Jessé (in memorian), pelo exemplo de garra, honestidade, trabalho, e tudo que fez por mim, enquanto vida, como se diz, deixou saudades.

Não posso deixar de agradecer àqueles que foram importantíssimos para a realização desta pesquisa, o paciente e seus familiares. E a todos que de algum modo, fizeram parte da minha formação.

“Plante seu jardim e decore sua alma, ao invés de esperar que alguém lhe traga flores. E você aprende que realmente pode suportar, que realmente é forte, e que pode ir muito mais longe depois de pensar que não se pode mais. E que realmente a vida tem valor e que você tem valor diante da vida! Ah, e não esqueça, a gratidão é o único tesouro dos humildes “. (William Shakespeare).

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA American Diabetes Association

Anti-Scl-70 Anticorpo anti-DNA topoisomerase I

Anti-RNA Anticorpo Ácido Ribonucleico

CRE Crise renal esclerodérmica

ESd Esclerose Sistêmica difusa

ESl Esclerose Sistêmica limitada

ES Esclerose Sistêmica

FAN Fator antinuclear

FAV Fístula arteriovenosa

FR Fenômeno de Raynaud

HD Hemodiálise

IECA Inibidores da enzima conversora da angiotensina

NIDDK National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

MS Mato Grosso do Sul

SAS/MS Secretaria de Atenção à Saúde/ Ministério da Saúde

SBR Sociedade Brasileira de Reumatologia

SEADA American Diabetes Association e The Endocrine Society

SSP Síndrome Pos Polio

TC Tomografia Computadorizada

LISTA DE TABELAS

TABELAS DA REVISÃO DE LITERATURA

[Tabela 1] - Classificação da Esclerodermia.

[Tabela 2] - Causas de Fenômeno de Raynaud secundário.

[Tabela 3] - Causas de pseudo-hipoglicemia ou hipoglicemia artificial.

TABELAS DO ARTIGO

[TABELA 1] - Quantidade e variações de níveis de glicemias capilar (de pontas de dedos) por turnos, do 2º ao 28º dia de internamento.

GRÁFICOS DO ARTIGO

[GRÁFICO 1] - Comparação entre os níveis de glicemias de pontas de dedos e plasmática, aferidas simultaneamente

[GRÁFICO 2] - Comparação entre os níveis de glicemias de lóbulos de orelhas e plasmática, aferidas simultaneamente

LISTA DE FIGURAS

FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

[Figura 1] - Fenômeno de Raynaud primário.

[Figura 2] - Fenômeno de Raynaud secundário em paciente portador de ES.

SUMÁRIO

REVISÃO DE LITERATURA	11
1. ESCLERODERMIA	11
1.1. CLASSIFICAÇÃO	13
2. FENÔMENO DE RAYNAUD E CORRELAÇÕES CLÍNICAS	17
3. HIPOGLICEMIA	20
4. HIPOGLICEMIA X FENÔMENO DE RAYNAUD	26
REFERÊNCIAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	29
NORMAS DE PUBLICAÇÃO.....	34
1. INSTRUÇÕES PARA AUTORES	34
2. CATEGORIAS DE ARTIGOS	34
2.1. ARTIGOS ORIGINAIS	35
2.2. ARTIGOS DE REVISÃO	35
2.3. DECLARAÇÕES DE CONSENSO	35
2.4. COMUNICAÇÃO BREVE.....	36
2.5. RELATO DE CASO	36
2.6. CARTAS AO EDITOR.....	36
3. PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO	37
3.1. FORMATO GERAL.....	37
ARTIGO CIENTÍFICO	45
1. SUMÁRIO	46
2. SUMMARY	47
2. INTRODUÇÃO.....	48
3. RELATO DE CASO.....	49
4. DISCUSSÃO	52
5. POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSE.....	54
6. CONSENTIMENTO	54
REFERÊNCIAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	56
ANEXOS	59

REVISÃO DE LITERATURA

1. ESCLERODERMIA

Relatado por Hipócrates como “doentes que mumificavam em vida”, foi apenas no século XVIII que a esclerodermia tornou-se uma entidade clínica, a partir da descrição de Carlos Curzio, em Nápoles (1753). Porém o termo “esclerodermia” (skleros = duro e dermis = pele) passou a ser utilizado somente a partir de 1832 (PAVAN, 2015). A palavra esclerodermia deriva do grego (skleros = duro e derma = pele) destacando a característica mais aparente desta patologia (BOIN, HUMMERS, 2008) que é uma doença difusa do tecido conjuntivo de etiopatogenia complexa, marcada pela presença de autoanticorpos, na qual ocorre deposição excessiva de colágeno na derme e órgãos contendo tecido conjuntivo, hiper-reatividade vascular e fenômenos microvasculares obliterantes. Essa deposição de colágeno provoca fibrose generalizada da pele, que se torna espessa, lisa e sem elasticidade. Do ponto de vista clínico, a esclerodermia representa um espectro de doenças variadas que vão desde uma forma localizada até síndromes mistas, como a síndrome mista do tecido conjuntivo (SAS/MS, 2017; SBR, 2017; RANQUE, MOUTHON, 2010; Skare, 2007).

É uma doença rara, que apresenta uma incidência de 0,6 - 19 novos casos por milhão de habitantes por ano, enquanto a prevalência é estimada entre 3 e 24 por 100.000 habitantes, sendo maior na América do Norte e Austrália, em comparação com a Europa e o Japão, onde estudos recentes na Islândia, Inglaterra, França e Grécia estimam uma prevalência entre 7 e 16 casos por 100.000 habitantes. No Brasil, até o momento há um estudo disponível sobre a Esclerodermia, na cidade de Campo Grande - MS, que mostrou uma prevalência de 105,6 por milhão de habitantes e uma incidência de 11,6 por milhão (HORIMOTO, 2017; RANQUE, MOUTHON, 2010; SAS/MS, 2017).

A esclerose sistêmica (ES) ocorre em todas as faixas etárias, com pico de incidência entre os 35 e 50 anos, sendo 3-14 vezes mais comum em mulheres do que em homens. (SAS/MS 2017), ela apresenta altas morbidade e mortalidade, com um risco de óbito 3,5 a 7 vezes maior do que o verificado na população em geral (SAS/MS, 2017). A sobrevivência média em 10 anos da forma difusa da doença é de apenas 21% e da forma limitada cerca de 70% (MAGRO, 2009).

A esclerose sistêmica parece ter determinantes etnogenéticos para risco de doença de um lado, e desencadeantes ambientais hipotéticos específicos do outro lado, porém esses fatores de risco ainda não são bem elucidados através dos estudos disponíveis hoje. Várias fontes sugerem variabilidade étnica no risco de esclerose sistêmica, em geral, maior incidência, prevalência e taxas de mortalidade foram relatadas em afro-americanos em comparação com pessoas brancas (DE MARTINIS, 2015). A descoberta de vários subtipos de esclerodermia entre diferentes grupos étnicos ou raciais, a presença de agrupamento familiar e o surgimento de auto-anticorpos que estão associados a específicos tipos de antígenos leucocitários humanos determinam influências genéticas da expressão da doença (ADNAN, 2008).

Dos fatores ambientais, a poeira de sílica foi um dos primeiros agentes associados ao desenvolvimento de ES cutânea. Relatos iniciais identificaram a doença entre os pedreiros escoceses, mineiros de ouro sul-africanos, e mineiros de carvão norte-americanos: todas as ocupações em que a exposição substancial a sílica é bem reconhecida (DOSPINESCU P, 2013). Existe ainda a relação com o amianto, um composto de fibras minerais, isto é, serpentina (crisotila) e anfibólio (actinolita, amosita, antofilita, crocidolita, tremolita). O amianto é usado na mineração e construção devido à resistência ao calor, e pode ter relação com o surgimento de doenças autoimunes. Séries anteriores mostraram que indivíduos expostos ao anfibólio desenvolveram mais frequentemente altos níveis de anticorpos antinucleares do que controles não expostos (MARIE, GEHANNO, 2015). Noonan et al. descobriram, de fato, que os trabalhadores de uma empresa de mineração de vermiculita contaminada com amianto apresentavam o dobro do risco de artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico ou ES em comparação com a população não exposta (NOONAN, 2006).

Os solventes químicos, podem induzir ES, após contato com a pele, através da desnaturação de proteínas e subsequente indução de respostas autoimunes. Eles podem promover a produção de fatores fibrogênicos, como interleucina-1, fibronectina, fator de crescimento derivado de plaquetas e fator de crescimento transformador. Ainda não está completamente claro como os fatores ambientais podem interagir no nível molecular com o sistema imunológico desencadeando uma resposta autoimune, mas para que isso ocorra, é preciso que o indivíduo tenha uma pré-disposição genética (DE MARTINIS, 2015).

Além desses que são os principais fatores precipitantes, outros produtos químicos industriais, pesticidas e poluentes orgânicos persistentes, poluentes do ar, fumar e abuso de drogas, agentes físicos e agentes biológicos como Parvovírus B19, citomegalovírus e *Helicobacter pylori* (MARIE, GEHANNO, 2015).

1.1.CLASSIFICAÇÃO

A Esclerodermia inclui um grupo heterogêneo de manifestações ligadas pela presença de lesões esclerodermiformes da pele. No entanto, as outras manifestações desta doença são muito diversas, o que levou ao desenvolvimento de um sistema de classificação que tem em conta as diferentes complicações potenciais, prognósticos e estratégias de abordagem para pacientes com esta patologia. A divisão consensual é na forma sistêmica (Esclerose Sistêmica) e localizada da doença (Esclerodermia Localizada ou Morfeia) (MAGRO, 2009).

A Esclerodermia possui diversas classificações que são mostradas no [TABELA1], porém aqui será retratado apenas a divisão consensual da doença.

[Tabela 1] - Classificação da Esclerodermia.

Esclerose sistêmica	Forma difusa
	Forma limitada
	Forma <i>sine</i> escleroderma
Esclerodermia localizada	Morfeia
	Escleroderma linear e em golpe de sabre
Esclerodermia associada à exposição química	
Síndromes mistas	Esclerodermia-lúpus
	Esclerodermia-dermatolimosite
Pré-esclerodermia	Fenômeno de Raynaud + alterações de capilaroscopia ou autoanticorpos.

(Fonte: Reumatologia: Princípios e prática, 2ªed. Rio de Janeiro 2007)

A esclerodermia localizada geralmente se apresenta em áreas confinadas e anatomicamente específicas. Caracteriza-se por lesões cutâneas localizadas e

apresenta-se como descoloração perolácea da pele circundada por um leve anel eritematoso violáceo em geral sem acometimento de órgãos,acroesclerose ou outras manifestações clínicas, entretanto, em alguns casos, pode haver artralgia e até mesmo fenômeno de Raynaud. Ela tem a característica de poder envolver completamente deixando graus variáveis de hiper ou hipopigmentação e atrofia e acomete mais crianças (MAGRO, 2009; SBR, 2017; AZULAY, AZULAY, ABULAFIA, 2011 e SKARE, 2007). Existem dois tipos principais de Esclerodermia localizada: a morfeia, e a esclerodermia linear. A morfeia é a forma clínica mais comum e se apresenta como uma ou mais placas de pele espessada com graus variados de pigmentação. Na esclerodermia linear, as áreas de espessamento da pele são em forma de linha no sentido vertical do corpo (SBR,2017).

A Esclerose Sistêmica (ES), antigamente chamada de Esclerodermia Sistêmica, pode se apresentar na forma visceral acompanhado de acometimento cutâneo limitado, ou acometimento cutâneo difuso e ainda na forma visceral isolada, sendo que esta é extremamente raro. Na ES o endurecimento cutâneo tem limites imprecisos e telangiectasias. Seu início pode ser insidioso, na forma de dor generalizada, rigidez, fadigabilidade e perda de peso. Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (2017) a classificação da esclerose sistêmica em limitada (ESI) e difusa(ESd) é a que mais bem reflete a história natural da doença, mostrando diferenças clínicas claras. Anticorpos específicos (anticentrômero e anti-Scl70) e padrão de esclerodermia na capilaroscopia periungueal são considerados critérios com grande probabilidade confirmatória para ES na fase muito precoce da doença. O *anticorpo anti-DNA topoisomerase I (anti-Scl-70)* tem sensibilidade variável, sendo encontrado em 26-76% dos pacientes, com especificidade de 98-99,6%, determinado por imunodifusão dupla ou imunoblot. Pode estar presente em 40-70% dos pacientes acometidos pela ESd e em 36% dos classificados como ESI Anti-Scl-70 positivo está associado com maior prevalência de acometimento cutâneo-visceral mais rápido, miosite, fibrose pulmonar e pericardite (SBR, 2013). O critério considerado maior para classificação é a presença de esclerodermia proximal, e os menores são: esclerodactilia, depressões ou perda de substâncias nas pontas dos dedos e fibrose pulmonar basal, bilateral. A presença do critério maior ou dois menores definem o diagnóstico (SCHUSTER, 2013; AZULAY, AZULAY, ABULAFIA, 2011).

Em pacientes que possuem ES cutânea limitada ocorre a chamada síndrome CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e

telangiectasias) e, em geral, possuem um bom prognóstico. Os que são portadores de ES difusa tem um prognóstico mais grave, com evolução para morte em 01 a 04 anos (SKARE, 2007; AZULAY, AZULAY, ABULAFIA, 2011). Eles podem ter despigmentação ou hiperpigmentação cutânea, hipoestesia e comprometimento visceral precoce. O acometimento de órgãos internos pode ser do sistema digestivo, manifestado por disfagia, refluxo gastroesofágico, diarreia ou constipação e do aparelho respiratório com fibrose pulmonar, levando a uma síndrome restritiva com distúrbio de perfusão de gases e dispneia (AZULAY, AZULAY, ABULAFIA, 2011), essa é atualmente a principal causa de óbito relacionada a ES (SAS/MS, 2017). Conforme a indicação do exame clínico inicial, a realização de exames mais específicos, como para avaliação de acometimento esofágico (esofagograma, manometria esofágica, cintilografia esofágica) e pulmonar (radiografia simples, provas de função pulmonar, tomografia computadorizada de alta resolução, ecodopplercardiograma), pode ser útil, pois esses são órgãos frequentemente comprometidos na ES (KAISER, CORREA, ANDRADE, 2009).

O acometimento cardíaco na ES geralmente é subclínico. O eletrocardiograma pode apresentar distúrbios de condução, na grande maioria das vezes assintomáticos. A presença de sintomas de doença cardíaca (como dispneia e dor torácica) ou taquiarritmias ventriculares e supraventriculares correlacionam-se com um pior prognóstico (SAS/MS, 2017) podem acompanhar fibrose do miocárdio, pericardite, insuficiência cardíaca direita (*cor pulmonale*) disfunção pulmonar e até morte súbita por isquemia miocárdica.

Na ES o comprometimento renal sintomático é raro, porém o assintomático é frequente, pode promover dano renal em até 32% dos pacientes, sendo a manifestação mais severa- crise renal esclerodérmica (CRE) - encontrada em menos de 5% dos casos, (SCHUSTER, 2013) e acomete em média 10% dos pacientes com ES na forma cutânea difusa (WOODWORTH, 2018). A patogênese da CRE se deve ao dano endotelial vascular que afeta as artérias interlobulares e arqueadas dos rins com proliferação da íntima levando à diminuição da perfusão renal e hiperplasia do aparelho juxta e glomerular e secreção de renina (SHIMIZU, 2018) que resulta em hipertensão arterial de início súbito, elevação de creatinina, hematuria e proteinúria. Sua ocorrência é mais frequente nos primeiros anos de doença. O uso de glicocorticoide, da ciclosporina e a presença de anticorpo anti-RNA polimerase III são considerados fatores de risco para o seu desenvolvimento. A diálise é frequentemente

indicada, mas pode ser interrompida em aproximadamente metade dos pacientes, principalmente naqueles para quem é obtido um controle perfeito da pressão arterial. Pacientes que necessitam de diálise por mais de dois anos são elegíveis para o transplante renal (MOUTHON,2011; WOODWORTH, 2018). Historicamente, a CRE já foi à principal causa de óbito na ES, contudo a utilização dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) no seu tratamento modificou drasticamente seu prognóstico (SAS/MS, 2017). Por tanto a proteinúria deve ser investigada precocemente com eletroforese de proteínas na urina e se detectada deve-se iniciar o tratamento com IECA imediatamente, pois estudos tem demonstrado que, o início da terapêutica com inibidores da ECA resulta numa diminuição significativa e predominantemente em pacientes com proteinúria recentemente diagnosticada e curta duração da doença (SCHUSTER, 2013). Contudo a sobrevida atual do paciente é de 70 a 82% em um ano, mas diminui para 50 a 60% em cinco anos, apesar do suporte de diálise e dos IECA (WOODWORTH, 2018).

O tratamento da Esclerodermia é limitado pela raridade da doença, pela dificuldade em avaliar as melhorias da mesma e pela falta de parâmetros que sejam universalmente utilizados. Não existindo um tratamento modificador da doença definitivo que aborde a patogenia básica da mesma, os clínicos focam-se no tratamento das manifestações órgão específicas. Esta abordagem conduziu a uma notável redução da morbidade e mortalidade nos pacientes com ES devido ao progresso no tratamento das duas principais causas de mortalidade, falência renal devido à crise renal esclerodérmica e falência cardiopulmonar pela hipertensão pulmonar (ALMEIDA, J. I.S, 2014).

A Esclerose Sistêmica é uma doença extremamente complexa, a história clínica mais frequente de sua apresentação é do aparecimento do fenômeno de Raynaud, um evento geralmente transitório e reversível de vasoconstrição induzida por frio ou estresse caracterizado por palidez, seguido de cianose e hiperemia em mãos, pés e com menos frequência em nariz, orelhas e mamilos (BATISTA,2016, SUNDERKÖTTER, C.; RIEMEKASTEN, G.,2006). O FR é a primeira manifestação em quase 90% dos casos de esclerose sistêmica limitada, a ponto de sua ausência apresentar dúvidas no diagnóstico. Às vezes, em um número não insignificante de pacientes, o endurecimento cutâneo é precedido por um ano ou mais de evolução do mesmo (BATISTA, 2016; AZULAY, AZULAY, ABULAFIA, 2011).

2. FENÔMENO DE RAYNAURD E CORRELAÇÕES CLÍNICAS

A reação vasoespástica exagerada ocorrida no fenômeno de Raynaud (FR) pode ser primária, um evento funcional benigno, que não está associado a nenhuma doença ou condição subjacente sendo assim chamado FR primário ou idiopático, ou secundária a várias patologias [Tabela 2] principalmente a doenças reumáticas autoimunes como é o caso da esclerose sistêmica (SILVA, 2011). Na prática clínica é de extrema importância diferenciar os pacientes que apresentam FR primário e secundário para a definição da gravidade, do prognóstico e do tratamento mais adequado e prever quais os pacientes com FR que evoluirão para alguma outra doença, principalmente as doenças reumáticas autoimunes, que aproximadamente 10% dos pacientes com diagnóstico inicial de FR primário subsequentemente a desenvolverão. O diagnóstico diferencial entre o FR primário [Figura 1] e o secundário faz-se através da anamnese, exame físico, pesquisa de fator antinuclear (FAN) e provas inflamatórias, rastreio imunológico e capilaroscopia periungueal em todos os casos. Estes últimos exames são fundamentais para o diagnóstico e avaliação da gravidade (KAISER, CORREA, ANDRADE, 2009; SILVA, 2011). É importante lembrar que o FR está presente em mais de 90% dos pacientes com ES, em aproximadamente 85% dos pacientes com doença mista do tecido conjuntivo, em 10 a 45% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, em 33% daqueles com síndrome de Sjogren, em 20% dos casos de dermatomiosite ou polimiosite e também em 10% dos casos de artrite reumatoide (KAISER, CORREA, ANDRADE, 2009).

No FR secundário o paciente pode apresentar dor, se o evento for intenso e duradouro, com prolongada diminuição do fluxo sanguíneo para os dedos, onde a dor pode ser severa e acompanhada de parestesias, e, caso o paciente apresente sucessivos fenômenos desse tipo, ou ainda possua doença vascular ou microvascular periférica, o que agrava a isquemia, pode-se haver lesões irreversíveis como úlceras, necrose ou gangrena (SILVA, 2011). A ocorrência de ulcerações digitais [Figura 2] é um sinal de gravidade do fenômeno de Raynaud, e necessita de atenção médica. Além da terapia medicamentosa com vasodilatadores, o princípio básico para o tratamento de úlceras de extremidades inicia-se com debridamento e limpeza adequada das lesões, seguido do uso de curativos oclusivos e antibioticoterapia quando necessário (KAISER, CORREA, ANDRADE, 2009).

Nesse contexto, as crises de FR secundárias à ES costumam ser mais graves, acarretando episódios de isquemia reperfusão. Na ES, sugere-se que os repetidos episódios de isquemia-reperfusão acarretem aumento na atividade de radicais livres (estresse oxidativo) e persistente ativação do sistema endotelial. Esses fatores aumentariam a predisposição para novos episódios vasoespásticos, formando-se assim um ciclo vicioso em que há vasoespasmo, geração de radicais livres, lesão endotelial e mais vasoespasmo (SUNDERKÖTTER, C.; RIEMEKASTEN, G.,2006; GRYGIEL-GÓRNIAK, B.; PUSZCZEWICZ, M.,2014).

[Figura 2] - Fenômeno de Raynaud primário.



(Adaptado de Revista de Angiologia e Cirurgia Vasculare, Silva,2011)

[Figura 3] - Fenômeno de Raynaud secundário em paciente portador de ES.



(Adaptado de Revista de Angiologia e Cirurgia Vasculare, Silva,2011).

Outras causas comuns de fenômeno de Raynaud incluem uso prolongado de ferramentas vibratórias (ex. madeireiros); medicações como agentes simpatomiméticos (anti-histamínicos, efedrina, epinefrina), derivados do ergot (usados no tratamento de enxaquecas), e certos agentes quimioterápicos (como a bleomicina);

lesão de nervos periféricos, como na síndrome do túnel do carpo e doenças vasculares oclusivas, como a doença arterial periférica ou doenças metabólicas, incluindo o hipotireoidismo (WIGLEY, 2009).

[Tabela 2] - Causas de Fenômeno de Raynaud secundário.

Doenças do tecido conjuntivo	ES progressiva
	Síndrome de Sjogren
	Lúpus eritematoso sistêmico
	Vasculite sistêmica
	Conectivite indiferenciada
	Poliomiosite
Doença arterial periférica	Aterosclerose
	Doença de Buerger
	Tromboembolismo
	Síndrome do desfiladeiro torácico
Associado a medicamentos	Anfetaminas, IECA, β -bloqueadores, bleomicina, bromocriptina, cisplatina, clonidina, ciclosporina, ergotamina, α -interferon, vancomicina
Alterações neurológicas	Síndrome do túnel do carpo
	Hemiplegia
	Esclerose múltipla
	Poliomielite
	Distrofia reflexa simpática
	Seringomielia
Ocupacional	Lesão pelo frio
	Pós traumática
	Síndrome do martelo vibratório
	Doença do chloride-vinyl

(Adaptado de Revista de Angiologia e Cirurgia Vasculiar, Silva, 2011)

3. HIPOGLICEMIA

Para que se estabeleça o diagnóstico de hipoglicemia em pacientes não diabéticos, a melhor e mais sólida evidência é a presença da tríade de Whipple, que constitui-se em níveis glicêmicos ≤ 45 mg/dL, associados a sintomas compatíveis com hipoglicemia e melhora desses sintomas após administração de glicose (VILAR, L. et al.;2016; BANDEIRA, F. et al.; 2015, p.943, BESEN, 2017). Nos pacientes diabéticos a hipoglicemia pode ser caracterizada por um nível anormalmente baixo de glicose ou açúcar no sangue, geralmente abaixo de 70 mg / dl (SBD,2017; NIDDK, 2016).

As hipoglicemias são bastante comuns entre os pacientes diabéticos, sendo considerada como uma complicação importante de tal patologia. A hipoglicemia é um importante fator limitante no controle glicêmico rigoroso do diabetes e pode aumentar os eventos vasculares, além de outros possíveis efeitos prejudiciais. O reconhecimento de fatores de risco para hipoglicemia, monitoramento da glicemia, seleção de esquemas apropriados, programas de educação para profissionais de saúde e pacientes com diabetes são os principais problemas para manter um bom equilíbrio de glicemias, minimizar o risco de hipoglicemia e prevenir complicações a longo prazo (SHAFIEE, et al., 2012). A causa mais frequente de Hipoglicemia, na prática clínica, é certamente aquela decorrente do uso de hipoglicemiantes orais ou de insulina para o tratamento do *diabetes mellitus*. É mais frequente no tratamento do diabetes tipo 1, principalmente naqueles pacientes que realizam insulino terapia intensiva, e nos diabéticos tipo 2 em insulino terapia por falência da célula β . (Kronenberg, H.et al.;2010; SHAFIEE, et al., 2012, BANDEIRA, F. et al.; 2015 SERVICE, CRYER, VELLA, 2017). A principal tarefa em um paciente sem diabetes é fazer um diagnóstico preciso, enquanto a tarefa principal em um paciente com diabetes é alterar a terapia na tentativa de minimizar ou eliminar a hipoglicemia (SERVICE, CRYER, VELLA, 2017).

A prática do fator de risco hipoglicemia é recomendada abordando a questão da hipoglicemia, aplicando os princípios da terapia glicêmica intensiva e considerando os fatores de risco convencionais e aqueles indicativos de defesas comprometidas contra concentrações de glicose plasmática decrescentes em pessoas com diabetes (CRYER, et al.,2009, Kronenberg, H.et al.;2010).

Em 2013, um grupo de trabalho da American Diabetes Association e The Endocrine Society (SEADA), com recomendações consistentes de um outro grupo de

trabalho em hipoglicemia (2005), da American Diabetes Association (ADA) e com algumas considerações sugere a seguinte classificação de hipoglicemia em Diabetes (Kronenberg, H.et al.;2010):

1) Hipoglicemia grave

A hipoglicemia grave é um evento que requer assistência de outra pessoa para administrar ativamente carboidratos, glucagon ou outras ações de reanimação. As concentrações plasmáticas de glicose podem não estar disponíveis durante um evento, mas a recuperação neurológica após o retorno da glicose plasmática ao normal é considerada evidência suficiente de que o evento foi induzido por uma baixa concentração de glicose plasmática.

2) Hipoglicemia sintomática documentada

A hipoglicemia sintomática documentada é um evento durante o qual os sintomas típicos da hipoglicemia são acompanhados por uma concentração de glicose plasmática medida inferior a 3.9 mM / L (70 mg / dL).

3) Hipoglicemia assintomática

A hipoglicemia assintomática é um evento não acompanhado por sintomas típicos de hipoglicemia, mas com uma concentração de glicose plasmática medida inferior a 3.9 mM / L (70 mg / dL).

4) Provável Hipoglicemia sintomática

A provável hipoglicemia sintomática é um evento durante o qual os sintomas típicos da hipoglicemia não são acompanhados de determinação da concentração de glicose plasmática (porém, presumivelmente causada por uma concentração baixa de glicose plasmática).

5) Hipoglicemia relativa

A hipoglicemia relativa é um evento durante o indivíduo relata sintomas típicos de hipoglicemia, interpreta esses sintomas como indicativos de hipoglicemia, com uma concentração plasmática de glicose superior a 3.9 mM / L (70 mg / dL). Esta categoria reflete o fato de os pacientes com diabetes mal controlados poderem apresentar sintomas de hipoglicemia com concentrações de glicose plasmáticas superior a 3.9 mM / L (70 mg / dL) à medida que as concentrações de glicose declinam em direção a esta concentração.

O risco de hipoglicemia grave é maior em pacientes idosos, com comorbidades como doença vascular ou insuficiência renal, gestantes e em crianças com diabetes tipo 1. Além disso, no diabetes tipo 2, a deficiência progressiva de insulina, a duração

do diabetes e o controle glicêmico aumentado aumentam o risco de hipoglicemia, tanto quanto o diabetes tipo 1. A hipoglicemia de episódios pode levar ao comprometimento do sistema de contra regulação, com o potencial de desenvolvimento de hipoglicemia grave, com perda de consciência. Assim, a hipoglicemia pode aumentar os eventos vasculares até a morte, além de outros possíveis efeitos prejudiciais. O controle glicêmico deve ser individualizado com base nas características do paciente com algum grau de segurança (SHAFIEE, et al., 2012). Os sintomas de hipoglicemia diferem entre as pessoas, mas continuam sendo consistentes a cada episódio em um mesmo indivíduo. Não existe uma ordem cronológica consistente para a evolução dos sintomas (SERVICE, CRYER, VELLA, 2017). Estudos sobre hipoglicemia induzida por aumento agudo dos níveis de insulina em indivíduos sadios, mostraram que o limiar para o desenvolvimento de sintomas é uma concentração sérica de glicose em torno de 60 mg/dL, enquanto o limiar para que a função cerebral seja comprometida é de aproximadamente 50 mg/dL. Estas medidas foram realizadas no sangue venoso arterializado (isto é, sangue extraído da veia de uma mão aquecida [a aplicação de calor desvia o sangue arterial para dentro do sistema venoso]). É provável que os níveis comparáveis no sangue venoso seriam cerca de 3 mg/dL mais baixos. A velocidade de diminuição dos níveis séricos de glicose não influencia a manifestação dos sinais e sintomas de hipoglicemia (SERVICE, VELLA, 2011).

Em pacientes sem diabetes, a hipoglicemia é uma síndrome clínica com diversas causas nas quais baixas concentrações de glicose no plasma levam a sintomas e sinais, e há resolução dos sintomas / sinais quando a concentração de glicose no plasma é aumentada (SERVICE, CRYER, VELLA, 2017). Existem várias causas de hipoglicemias sintomáticas, elas podem ser divididas em hipoglicemia pós-absortiva relacionada ao estado de jejum e hipoglicemia pós-prandial, sendo essa a classificação mais utilizada. Entretanto, as causas de hipoglicemia de jejum, como o insulinoma, também podem levar a sintomas pós-prandiais e, muito raramente, manifestar-se exclusivamente com estes (BANDEIRA, F. et al.; 2015, p.943). Estas causas de hipoglicemia em adultos aparentemente sadios incluem as seguintes condições: insulinoma, drogas, principalmente, medicamento e álcool, e hipoglicemia autoimune, várias doenças importantes (insuficiência renal, cardíaca ou hepática, infecções graves, neoplasias, desnutrição (inanição), choque, deficiências endócrinas (cortisol, hormônio de crescimento ou ambos), hiperinsulinemia endógena, assim

como exógenas (insulinoma, entre outros), tumor de células não beta (hipoglicemia por tumor de células não beta), hipoglicemia factícia, pseudo-hipoglicemia e a hipoglicemia artefactual (BANDEIRA, F. et al.; 2015, p.943; Kronenberg, H. et al.; 2010; Monteiro, Neto 1990). Essas 3 últimas são ainda pouco abordadas na literatura, sendo discutidas a seguir:

a. Hipoglicemia factícia

A hipoglicemia factícia, é um transtorno psiquiátrico grave, semelhante na apresentação, ao insulinoma no qual o paciente, deliberadamente (intencionalmente) manipula seus níveis glicêmicos por meio do uso, principalmente de insulina ou de seus secretagogos (sulfonilureias e metiglinidas) e pode, assim, escapar ao diagnóstico adequado por algum tempo e isso é melhor diagnosticado pela tríade de hipoglicemia, pode ser confirmado pela demonstração de níveis inapropriadamente elevados de insulina e baixos níveis de peptídeo-C. As pessoas com diabetes podem também usar intencionalmente mal as tiras de glicose no sangue para criar a impressão de hipoglicemia. Lembrando que a hipótese de hipoglicemia factícia deve ser levantada quando os episódios hipoglicêmicos acontecerem a qualquer momento do dia, sejam mal definidos, recorrentes, ou erráticos, com períodos de melhora espontânea (quando o paciente suspende o uso do agente hipoglicemiante) e outros de piora e se o paciente costuma ter um histórico de diversas investigações diagnósticas e explorações cirúrgicas, ou concomitância com depressão, transtornos de personalidade e automutilação (HORWITZ, 1989; ENSBERG, GOSSAIN, ROVNER, 1986; Hipoglicemia | Bioquímica Clínica On Line. 2012).

A hipoglicemia factícia é mais comum em mulheres (principalmente, quando não diabéticas) e mais frequente durante a 3ª ou 4ª décadas da vida. Muitos destes pacientes possuem ocupações relacionadas à área da saúde, ou são parentes de diabéticos. Em geral, está associada a grande necessidade de atenção ou transtornos psiquiátricos. O termo “factício” tem sido usado na terminologia médica para implicar as atividades secretas dos pacientes. A consideração desta possibilidade muitas vezes altera a relação paciente-médico, fazendo que muitos médicos se sintam enganados, e o paciente, desconfiado. Entretanto, a conotação pejorativa que tem sobrecarregado as doenças factícias precisa ser suavizada, pois alguns pacientes com este tipo de doença padecem sem ter propriamente culpa. Em pacientes diabéticos, a hipoglicemia factícia é provavelmente mais comum do que a incidência descrita nas publicações. Nestes casos, a confirmação do diagnóstico pode ser

bastante difícil. Quando são desprivados do acesso aos agentes hipoglicêmicos, os pacientes diabéticos tornam-se hiperglicêmicos. A abordagem psiquiátrica e psicológica com apoio da família é o melhor tratamento, com prognóstico ruim (ENSBURG, GOSSAIN, ROVNER, 1986; Monteiro, Neto 1990; Hipoglicemia | Bioquímica Clínica On Line. 2012; BANDEIRA, F. et al.; 2015, p.943; SERVICE, VELLA, 2017).

b. Pseudo hipoglicemia

A pseudo hipoglicemia é um evento ou condição durante o qual há qualquer sintoma típico de hipoglicemia, com uma concentração plasmática de glicose superior a 70 mg/dL. Mas um valor falsamente baixo é presente através do teste de punção digital. Existem duas causas principais de pseudo hipoglicemia [TABELA 3]. A primeira ocorre no caso de aumento da glicólise *in vitro*, em que o aumento do número de células no soro consome glicose antes da análise laboratorial. Nesses casos, há concentração baixa de glicose na análise, mas essa não reflete a verdadeira glicemia *in vivo*. Isso pode ocorrer em casos de pacientes que não apresentam sintomas de hipoglicemia, mas possuem distúrbios mieloproliferativos (como leucemia ou policitemia) e em hemólise severa, ou ainda, pode ser limitado pelo resfriamento dos espécimes antes do processamento. A hipoglicemia nesse caso é um artefato resultante do consumo exagerado de glicose no sangue contido no tubo de coleta, por ação de numerosos leucócitos ou hemácias nucleadas, respectivamente, (a captação da glicose por estas células sanguíneas pode ocorrer desde a retirada do sangue, até a verificação bioquímica, a dosagem imediata da glicose no plasma deve fornecer resultados precisos e evitar erros diagnósticos). O segundo mecanismo que resulta em pseudo hipoglicemia ocorre no cenário de perfusão prejudicada da microvasculatura, como observado em pacientes com choque e doença vascular periférica. A pseudo hipoglicemia também tem sido descrita no fenômeno de Raynaud, uma condição na qual ocorrem hipóxia transitória e cianose das extremidades (MONTEIRO, NETO 1990; ANG, LEE, BASKAR, 2015; Kadhem et al., 2016; SERVICE, VELLA, 2017).

Algumas patologias podem levar ao desenvolvimento de hipoglicemia por uma variedade de mecanismos, dos quais somente alguns envolvem a insulina. Nem todos os mecanismos atuantes são conhecidos. Em algumas doenças (p. ex., doença do armazenamento de glicogênio), a hipoglicemia constitui uma característica clínica. Há outras doenças, como a doença hepática em estágio avançado, insuficiência renal e

sepsis, que comprovadamente impõem risco de desenvolvimento de baixa glicemia. A hipoglicemia em um paciente que apresente uma ou mais destas doenças requer pouca (quando requer) investigação de sua causa. Entretanto, nem todos os pacientes que sofrem de determinada doença com propensão à geração de hipoglicemia de fato apresentam baixos níveis de glicose no sangue. Não se sabe por que somente alguns pacientes com doença desenvolvem hipoglicemia (SERVICE, VELLA, 2017).

c. Hipoglicemia artefactual

Bishay e Suryawanshi (2016) afirmam que com poucas exceções, há um número relativamente limitado de relatos na literatura de hipoglicemia artefactual em pacientes com fenômeno de Raynaud e/ou esclerose sistêmica e que o termo é usado indistintamente (de forma errônea) como pseudo hipoglicemia. Como visto nas definições dos parágrafos acima sobre pseudo hipoglicemias, muitos autores não se preocupam em separar pseudo hipoglicemia de hipoglicemia artefactual. Embora os termos hipoglicemia artefactual (cunhado na década de 1960) e pseudo hipoglicemias continuem a ser utilizados como sinônimos, há um potencial para alguma confusão uma vez que a American Diabetes Association e do grupo de trabalho Endocrine Society favoreceu o uso do termo pseudo hipoglicemia em 2013. Sua definição é problemática em pelo menos três cenários: (1) não diferencia entre pseudo hipoglicemia de pacientes com sintomas atribuíveis a outras causas e leituras falsamente baixas de glicose de um glicosímetro no ponto de atendimento; (2) os pacientes cronicamente hiperglicêmicos que apresentam correção súbita da glicose para níveis normais podem apresentar sintomas semelhantes na presença de níveis normais de glicose capilar; e (3) pacientes com controle glicêmico inadequado podem, no contexto de uma condição ou medicação que afeta a leitura da glicemia capilar, ser falsamente tranquilizados quanto ao controle glicêmico ideal (BISHAY, SURYAWANSHI, 2016).

A hipoglicemia artefactual ainda não tem uma definição clara, mas propõem-se que seja definida como uma discrepância entre o glicosímetro (capilar) e os níveis de glicose plasmática, devido a diferentes técnicas laboratoriais ou a outros fatores do paciente (BISHAY, SURYAWANSHI, 2016).

Em 1989, Horwitz já descrevia a hipoglicemia artefactual como o resultado da coleta incorreta de amostras de sangue ou substâncias interferentes no sangue e que tais artefatos devem ser facilmente detectados e evitados. É importante salientar que a hipoglicemia artefactual pode levar ao excesso de tratamento e a investigações

dispendiosas. Não é infreqüentemente observado em pacientes com fenômeno de Raynaud, mas isso é clinicamente subvalorizado (BISHAY, SURYAWANSHI, 2016).

[Tabela 3] - Causas de pseudo-hipoglicemia ou hipoglicemia artefactual

Mecanismo	Exemplos
Fluxo sanguíneo capilar prejudicado	Fenômeno de Raynaud, acrocianose, doença vascular periférica, síndrome de Eisenmenger, choque circulatório, hipotermia
Glicólise aumentada	Leucemia, policitemia vera
Hiperviscosidade	Discrasias de células plasmáticas, por exemplo, mieloma múltiplo, gamopatia monoclonal de significado desconhecido, macroglobulinemia de Waldenstrom
Medicação	Ácido ascórbico, dopamina, manitol, acetaminofeno
Fatores Pré-Analíticos	Demora na separação do plasma do conteúdo de sangue formado

Retired of Case Reports in Endocrinology, v. 2016, 2016. Artifactual Hypoglycaemia in Systemic Sclerosis and Raynaud's Phenomenon: A Clinical Case Report and Short Review.

4. HIPOGLICEMIA X FENÔMENO DE RAYNAUD

Não é raro observar em pacientes com fenômeno de Raynaud (FR) o diagnóstico de hipoglicemia devido a baixos níveis de glicose no sangue capilar resultante da distorção vascular, diminuição progressiva dos capilares e a perda de vasos sanguíneos, há redução do fluxo sanguíneo, levando à desaceleração do trânsito de glicose e subsequente aumento da captação de glicose pelos tecidos locais. Essa glicemia é discrepante da obtida através da dosagem sérica, sendo pois chamada de hipoglicemia artefactual (BISHAY; SURYAWANSHI, 2016). Considerando que um paciente esclerodérmico, viva uma situação de estresse (emoções e ansiedade), que desencadei ou agrave o fenômeno de Raynaud, (SUNDERKÖTTER, C.; RIEMECASTEN, G., 2006; KAISER, CORREA, ANDRADE, 2009; BATISTA, 2011) e nestas circunstâncias, mesmo sem os sintomas críticos da hipoglicemia, os sintomas neuroglicopênicos (palidez, calor, fraqueza, confusão, sono, tontura, distúrbio do comportamento, afasia, desmaio, turvação da visão, coma, etc) seja aventada a hipótese de hipoglicemia (devido o quadro ansioso ser parecido ao quadro

hipoglicêmico) e for realizada medida capilar de glicemia, a mesma poderá estar demasiadamente reduzida, confundindo assim o examinador, enquanto a glicemia sérica está de fato em valores normais. Pacientes que apresentam apenas sintomas simpatoadrenais ou autonômicos (ansiedade, taquicardia, fraqueza, tremor, transpiração ou palpitações), mas concentrações concomitantes de glicose plasmática, têm baixa probabilidade de apresentar um distúrbio hipoglicêmico (SERVICE, VELLA, 2017). Todavia, a presença de um distúrbio hipoglicêmico numa pessoa sem diabetes não deve ser suspeitada apenas com base numa baixa concentração de glucose no plasma, uma vez que esta observação é necessária mas insuficiente para um diagnóstico e, em alguns casos, pode induzir em erro. Apenas aqueles pacientes nos quais a tríade de Whipple está documentada requerem avaliação e controle da hipoglicemia. Assim, dada a documentação da tríade de Whipple, é necessário fazer um diagnóstico preciso, com uma avaliação laboratorial detalhada. Já no paciente diabético, a hipoglicemia pode ser prontamente reconhecida como parte da doença subjacente ou seu tratamento (ou prescrição / dispensa de erro) em um paciente doente ou medicado, por tanto a tarefa principal em um paciente com diabetes seria alterar a terapia na tentativa de minimizar ou eliminar a hipoglicemia (SERVICE, VELLA, 2017; SERVICE, CRYER, VELLA, 2017). Em resumo, os sintomas de hipoglicemia são inespecíficos, é necessário verificar suas origens. Para tanto, adota-se um conjunto de critérios que foram propostos pela 1ª vez por Whipple, em 1938 (SERVICE, VELLA, 2011).

A obtenção de sintomas da história da clínica é crítica, pois a maioria dos pacientes negará os sintomas clássicos de hipoglicemia simpática e neuroglicopênica e, portanto, não satisfaz a tríade de Whipple. A tríade confirma hipoglicemia verdadeira secundária a hiperinsulinemia endógena e inclui os seguintes critérios: (i) sintomas típicos de hipoglicemia com (ii) uma glicose plasmática baixa medida no momento dos sintomas e (iii) alívio desses sintomas quando a glicose é aumentada para normal; A tríade de Whipple também é necessária para estabelecer bases para um jejum de 72 horas para excluir a presença de um insulinoma, o tumor neuroendócrino de funcionamento mais comum que surge do pâncreas. Em alguns casos, no entanto, os sintomas isoladamente não podem ser invocados, pois muitos pacientes podem falsamente atribuir queixas inespecíficas à hipoglicemia. Outras investigações, incluindo insulina, pró-insulina, glucagon, cortisol, hormônio de crescimento e hidroxibutirato (um marcador substituto de inanição e inversamente

relacionado à secreção de insulina) são normalmente normais (BISHAY, SURYAWANSHI, 2016).

Se confirmada a hipoglicemia com a tríade de Whipple nesses pacientes, deve-se primeiramente buscar pistas clínicas para possíveis etiologias hipoglicêmicas - drogas, doenças críticas, deficiências hormonais, tumores celulares não pancreáticos. Na ausência dessas causas segue-se a investigação laboratorial, com níveis de insulina e peptídeo C coletados em vigência do episódio de hipoglicemia. Qualquer valor de insulina mensurável com valores de glicose ≤ 45 mg/dL, pode ser considerado anormal, porém alguns autores preconizam como ponto de corte glicose ≤ 55 mg/dL e insulina $\geq 3\mu$ U/ml ou através da equação abaixo (BESEN et al., 2017; CRYER, et al.,2009).

Em portadores de Esclerodermia e/ou Esclerose Sistêmica e/ou fenômenos de Raynaud é necessário verificar o local onde será efetuada coleta da glicemia, se há traumatismos, se o ambiente está aquecido, também é importante o estado emocional do paciente (sentir-se muito nervoso, tenso ou preocupado) podem exacerbar ataques de fenômeno de Raynaud. Em alguns pacientes, terapias para reduzir o estresse devem ser aconselhadas. Sendo o fenômeno de Raynaud primário, com o reaquecimento, o ataque é autolimitado e dura de 15 a 20 minutos (SILVA, 2011; SSP, 2013). Em pacientes não diabéticos em que há episódios frequentes de hipoglicemia é importante a suspeição e identificação precoce da hipoglicemia artefactual para evitar o tratamento excessivo e evitar intervenções desnecessárias (BINDAL, 2016). É de grande utilidade lançar mão de medidas alternativas de glicemia, comparar os resultados entre os pododáctilos esquerdo e direito e à medida de glicose em lóbulo da orelha que estarão divergentes num mesmo momento. Deve-se abolir a aferição rotineira de glicemia capilar nesses indivíduos, adotando a glicemia sérica que disponibiliza um resultado de glicose sanguínea fidedigna (BINDAL, 2016).

REFERÊNCIAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ADNAN, Z. A. Diagnosis and treatment of scleroderma. **Acta Medica Indonesiana**, v. 40, n. 2, p. 109–112, abr. 2008.

ANG, A. S.; LEE, D.; BASKAR, V. Artifactual hypoglycaemia: lesson from a patient with unreliable finger-prick glucose due to absent fingertips. In: SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY BES 2015. **BioScientifica**, 12 out. 2015. Disponível em: <<https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0038/ea0038p83>>. Acesso em: 1 set. 2018.

ALMEIDA, Joana Isabel da Silva - Esclerodermia: atualização terapêutica, 2014. p.49. FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DO MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. **Diabetes Care**, v. 28, n. 5, p. 1245–1249, 1 maio 2005.

AZULAY, RUBEM D.; AZULAY, DAVID R.; ABULAFIA, LUNA A. **Dermatologia**. 5. Ed; ver. Atual.[Reimp.]. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 1013 p.

BANDEIRA, FRANCISCO; et al. **Endocrinologia e Diabetes**: organização Francisco Bandeira. 3. ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2015. 1096 p.

BATISTA, S. E. R. et al. **Mecanismos etiopatogénicos en la esclerosis sistémica**. p. 15, 2016.

BESEN, D. C. et al. A TRÍADE DE WHIPPLE. **Revista Médica da UFPR**, v. 4, n. 2, p. 97, 12 set. 2017.

BINDAL, A. et al. Hipoglicemia Artifactual em um Paciente com Fenômeno de Raynaud: Uma Lição para Verificar a Glicemia de Lóbulo da Orelha em Casos de Hipoglicemia Recorrente: Manejo do Diabetes (pôsteres). **ENDO Meetings**, 2016.

BIOQUÍMICA CLÍNICA ON LINE. HIPOGLICEMIA. 2012. Disponível em: <<https://bioquimicaclinicaonline.wordpress.com/2012/05/19/hipoglicemia/>>.

Acesso em: 9 set. 2018.

BISHAY, R.; SURYAWANSHI, A. Artifactual Hypoglycaemia in Systemic Sclerosis and Raynaud's Phenomenon: A Clinical Case Report and Short Review. *Case Reports in Endocrinology*, v. 2016, 2016.

BOIN, F.; HUMMERS, L. K. Scleroderma-like Fibrosing Disorders. *Rheumatic diseases clinics of North America*, v. 34, n. 1, p. 199– ix, fev. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº 09, de 28 de agosto de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Sistêmica. *Diário Oficial da União, Brasília, DF, 04-de setembro de 2017*. Ed. 170, seção 1, p. 50.

CRYER, P. E. et al. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 94, n. 3, p. 709–728, 1 mar. 2009.

DE MARTINIS, M. et al. An overview of environmental risk factors in systemic sclerosis. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 12, n. 4, p. 465–478, 2 abr. 2016.

DOSPINESCU, P.; JONES, G. T.; BASU, N. Environmental risk factors in systemic sclerosis: **Current Opinion in Rheumatology**, v. 25, n. 2, p. 179–183, mar. 2013.

ENSBERG, M.; GOSSAIN, V. V.; ROVNER, D. R. Factitious hypoglycemia. Clues to identifying an elusive disorder. **Postgraduate Medicine**, v. 79, n. 1, p. 79–82, 87–88, jan. 1986.

ESCLERODERMIA. **Sociedade Brasileira de Reumatologia**, 27 out. 2017. Disponível em: <<https://www.reumatologia.org.br/doencas/principais-Doencas/esclerodermia/>>. Acesso em: 30 ago. 2018.

GRYGIEL-GÓRNIAK, B.; PUSZCZEWICZ, M. Oxidative Damage and Antioxidative Therapy in Systemic Sclerosis. **Mediators of Inflammation**, v. 2014, 2014.

HORIMOTO, A. M. C. et al. Incidência e prevalência de esclerose sistêmica em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 2, p. 107–114, mar. 2017.

HORWITZ, D. L. Factitious and artifactual hypoglycemia. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 18, n. 1, p.

KADHEM, S. et al. Unreliable Fingertick Glucose Measurement in Systemic Sclerosis. **AACE Clinical Case Reports**, 10 out. 2016.

KAYSER, Cristiane; CORRÊA, Marcelo José Uchôa; ANDRADE, Luis Eduardo Coelho. Fenômeno de Raynaud. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 1, n. 49, p.48-63, fev. 2009.

MAGRO, Paula Cristina Fonseca Martins. Revisão da literatura e caracterização da população observada na consulta de Reumatologia do Centro Hospitalar Cova da Beira, **E.P.E.** 2009. 118.

MARIE, I.; GEHANNO, J.-F. Environmental risk factors of systemic sclerosis. **Seminars in Immunopathology**, v. 37, n. 5, p. 463–473, set. 2015.

MONTEIRO, Glaucio José; NETO, Raul Cherem. HIPOGLICEMIA LABORATORIAL EM PACIENTES INTERNADOS EM HOSPITAL GERAL. Florianópolis, jun. 1990.

Moreira Jr set. 2018. Editora | RBM Revista Brasileira de Medicina. Disponível em: < Acesso em: 6 jun.2018.

Recommendations for the management and treatment of systemic sclerosis.

SBR. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042013000300004>. Acesso em: 7 set. 2018.

MOUTHON, L. et al. Scleroderma Renal Crisis: A Rare but Severe Complication of Systemic Sclerosis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v. 40, n. 2, p. 84–91, 1 abr. 2011.

NIDDK. Disponível em: Low Blood Glucose (Hypoglycemia) <<https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/low-blood-glucose-hypoglycemia>>. Acesso em: 2 set. 2018.

NOONAN, C. W. et al. Nested Case–Control Study of Autoimmune Disease in an Asbestos-Exposed Population. *Environmental Health Perspectives*, v. 114, n. 8, p. 1243–1247, 30 Mayo 2006.

PAVAN, T. R.; XAVIER, D. R.; CHAKR, D. R. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE MEDICINA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS. p. 46, [2015].

RANQUE, B.; MOUTHON, L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews*, Special Issue on The Environment Geoepidemiology and Autoimmune Diseases. v. 9, n. 5, p. A311–A318, 1 Mar. 2010.

SUNDERKÖTTER, C.; RIEMEKASTEN, G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology*, v. 45, n. suppl_3, p. iii33–iii35, 1 out. 2006.

SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. São Paulo: Editora Clannad, 2017.

SCHUSTER, J. et al. Proteinuria in systemic sclerosis: reversal by ACE inhibition. *Rheumatology International*, v. 33, n. 9, p. 2225–2230, 1 set. 2013.

SEAQUIST, E. R. et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care*, v. 36, n. 5, p. 1384–1395, maio 2013. doi: 10.2337 / dc12-2480.

SHAFIEE, G. et al. The importance of hypoglycemia in diabetic patients. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, v. 11, n. 1, p. 17, 1 out. 2012.

SERVICE, F. J.; VELLA, A.; - Uptodate - Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Diagnostic approach. 2017.

SERVICE F. J., CRIER, P.E.; VELLA A.; Uptodate - Hypoglycemia in adults: Clinical manifestations, definition, and causes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017.

SERVICE F. J., VELL, A. | MedicinaNET. Hypoglycemia. *ACP Medicine*. 2011. 1-9.

SHIMIZU, T. et al. Scleroderma Renal Crisis Complicated with Thrombotic Microangiopathy Triggered by Influenza B Virus Infection. *Internal Medicine*, 2018.

SILVA, I.; et al. Fenómeno de Raynaud. *Angiologia e Cirurgia Vascular*, v.7, n.1, p.13–20, 2011.

SINDROME POS POLIO- SPP-paulocadaval@gmail.com. Disponível em: <<http://sindromepospolio.blogspot.com/2013/10/fenomeno-de-raynaud-autor-rodrigo.html#.W5WaykZKiCg>>. Acesso em: 9 set. 2018.

SKARE, T.H.; **Reumatologia: princípios e prática**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 335p.

WOODWORTH, T. G. et al. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. **Nature Reviews Nephrology**, v. 14, p. 137, 2 Jan. 2018.

WIGLEY, F., BARROS, P.D.B. Fenômeno de Raynaud - *REUMATO USP*. 2010.

VILAR, LÚCIO; et al. **Endocrinologia Clínica**. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

1. INSTRUÇÕES PARA AUTORES

Estas instruções devem ser seguidas cuidadosamente a fim de se evitar atrasos no processamento do seu manuscrito.

Os manuscritos devem ser submetidos para a publicação apenas nos Archives of Endocrinology and Metabolism (AE&M), e não podem ter sido publicados ou estar em análise para publicação de forma substancial em nenhum outro periódico, profissional ou leigo.

Os manuscritos devem ser submetidos em inglês. Recomenda-se que eles sejam profissionalmente revistos por um serviço de editoração científica, e para este serviço, sugerimos as seguintes empresas: Voxmed Medical Communications, American Journal Experts ou PaperCheck. Os manuscritos que forem aprovados no processo de revisão por pares e forem recomendados para publicação, serão aceitos e publicados apenas depois do envio do certificado de revisão profissional da língua inglesa. Em circunstâncias extraordinárias, o Conselho Editorial pode abrir mão da apresentação deste certificado.

Todas as submissões são avaliadas em profundidade pelos editores científicos. Os artigos que não estiverem em conformidade com os critérios gerais para publicação serão devolvidos aos autores sem uma revisão detalhada, normalmente em três a cinco dias. Os manuscritos que estiverem em conformidade serão enviados aos revisores (geralmente dois).

2. CATEGORIAS DE ARTIGOS

Os relatos originais de pesquisa podem ser submetidos aos AE&M como Artigos Originais ou Comunicações Breves. As outras categorias de artigos estão descritas abaixo. Todos os manuscritos devem obedecer ao número máximo de palavras determinado para o texto principal de acordo com as definições abaixo; o número de palavras não inclui o resumo, as referências e as figuras/tabelas e suas legendas. O número de palavras deve ser apresentado na página de título, junto com

o número de figuras e tabelas. O formato é semelhante para todas as categorias de manuscritos e está descrito em detalhes na seção "Preparação dos manuscritos".

2.1. ARTIGOS ORIGINAIS

O Artigo Original é um relato científico dos resultados de pesquisas originais que não foram publicadas ou enviadas para publicação em outros periódicos (impresso ou eletrônico). O Artigo Original representa um trabalho clínico ou laboratorial substancial. Em geral, Artigos Originais não devem exceder 3600 palavras no texto principal, e não devem ter mais de seis figuras ou tabelas e mais de 35 referências.

2.2. ARTIGOS DE REVISÃO

Os AE&M publicam Artigos de Revisão que mostrem uma visão equilibrada de assuntos correntes no campo da endocrinologia clínica. Todas as revisões são feitas mediante convite e passam por revisão por pares. Os artigos desta categoria são requisitados pelos editores a autores que tenham experiência comprovada no campo. Autores que queiram submeter revisões não requisitadas devem entrar em contato com os editores com antecedência para determinar se o tópico proposto é de interesse corrente e potencial para este periódico.

Os artigos de revisão não devem ter mais do que 4000 palavras no texto principal, mais de quatro figuras e tabelas e mais de 60 referências. O autor deve mencionar a fonte e/ou pedir autorização para o uso de figuras ou tabelas que já tenham sido publicadas.

2.3. DECLARAÇÕES DE CONSENSO

As Declarações de Consenso relacionadas a padrões e práticas de saúde endocrinológica e metabólica devem ser enviadas por sociedades profissionais, forças-tarefas e outros consórcios. Estas declarações serão submetidas à revisão por pares, devem ser passíveis de modificação em resposta a críticas e serão publicadas apenas se estiverem de acordo com os padrões editoriais deste periódico. As

Declarações de Consenso devem tipicamente conter até 3600 palavras no texto principal, devem incluir não mais de seis figuras e tabelas e não mais de 60 referências.

2.4.COMUNICAÇÃO BREVE

A Comunicação Breve consiste de dados novos de importância suficiente para serem imediatamente publicados. A Comunicação Breve é uma descrição sucinta de um estudo objetivo com resultados importantes e claros que sejam confirmatórios ou negativos. A brevidade e a clareza aumentam a chance de aceitação deste tipo de manuscrito. A Comunicação Breve deve ter no máximo 1500 palavras no texto principal e até 20 referências, com não mais de duas ilustrações (tabelas ou figuras, ou uma de cada).

2.5.RELATO DE CASO

Um Relato de Caso é uma comunicação breve que apresenta um ou vários casos de significância clínica ou científica. Estes relatos devem ser concisos e objetivos, e devem ter como foco a questão a ser discutida. Eles devem abordar a observação de pacientes ou famílias, trazendo conhecimento substancial sobre a etiologia, patogênese e delineamento da história natural ou manejo da condição descrita. Os Relatos de Caso devem ter 2000 palavras ou menos, com não mais de quatro figuras e tabelas e não mais de 30 referências.

Ressaltamos que somente serão considerados para publicação relatos de casos que tragam uma grande contribuição básica translacional ou clínica, de preferência acompanhados de revisão literatura.

2.6.CARTAS AO EDITOR

As Cartas ao Editor podem ser submetidas em resposta a artigos que foram publicados no periódico. As Cartas devem ser comentários curtos relacionados a pontos específicos de concordância ou discordância com os artigos publicados. As Cartas não devem ser usadas para apresentação de dados originais que não tenham

relação com o artigo publicado. As Cartas não devem ter mais de 500 palavras e cinco referências completas. Elas também não devem incluir figuras ou tabelas.

3. PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

3.1. FORMATO GERAL

Todos os manuscritos devem ser apresentados com o texto em uma única coluna, de acordo com as diretrizes abaixo:

O manuscrito deve estar em formato de MS-Word.

Todo o texto deve ser apresentado em espaço duplo com margens de 2 cm em ambos os lados e fonte Times Roman ou Arial tamanho 11.

Todas as linhas devem ser numeradas ao longo de todo o manuscrito e o documento inteiro deve ter suas páginas numeradas.

Todas as tabelas e figuras devem ter título e devem ser colocadas depois do texto.

Os artigos devem estar completos, incluindo uma página de título, resumo, figuras e tabelas.

Os artigos que não tenham todo estes componentes serão colocados em espera até que o manuscrito seja completado.

Todas as submissões devem incluir:

- Uma carta de apresentação requerendo a avaliação do manuscrito para publicação nos AE&M e quaisquer outras informações relevantes sobre o artigo.
- Em outro ponto do formulário de submissão, os autores podem sugerir até três revisores específicos e/ou requerer a exclusão de até três outros.

O manuscrito deve ser apresentado na seguinte ordem:

1. Página de título
2. Resumo estruturado (ou sumário, para os relatos de caso)
3. Texto principal
4. Tabelas e Figuras, citadas no texto principal em ordem numérica

5. Agradecimentos
6. Declaração sobre financiamento, conflito de interesses ou quaisquer bolsas relacionadas com o artigo
7. Lista de referências

3.1.1. PÁGINA DE TÍTULO

A página de título deve conter as seguintes informações:

1. Título do artigo (declaração concisa do conteúdo principal do artigo).
2. Nomes completos de todos os coautores, com seus departamentos, instituições, cidade e país.
3. Nome completo, endereço de correspondência, e-mail, telefone e fax do autor para correspondência.
4. Título abreviado com não mais de 40 caracteres para os cabeçalhos das páginas.
5. Até cinco palavras-chave ou frases adequadas para o uso em um índice. (recomendamos o uso de termos MeSH).
6. Número de palavras – excluindo a página de título, o resumo, as referências e as figuras/tabelas e suas legendas.
7. Tipo de artigo.

3.1.2. RESUMOS ESTRUTURADOS

Todos os Artigos Originais, Comunicações Breves, Revisões e Relatos de Caso devem ser enviados com resumos estruturados de não mais que 250 palavras. O resumo deve ser independente e claro sem necessidade de referência ao texto, e deve ser escrito para o típico leitor do periódico. O resumo deve incluir quatro seções que mostrem as divisões do texto principal. Todas as informações que estejam no resumo devem aparecer no manuscrito. Devem ser usadas frases completas em todas as seções o resumo.

3.1.3. INTRODUÇÃO

O artigo deve começar com uma breve introdução que coloque o estudo em perspectiva histórica e que explique seu objetivo e sua importância.

3.1.4. MATERIAIS E MÉTODOS

Os Materiais e Métodos devem ser descritos e referenciados em detalhe suficiente para que outros pesquisadores possam repetir o estudo. Devem ser apresentados os fornecedores de hormônios, produtos químicos, reagentes e equipamentos. Para métodos modificados, apenas as modificações devem ser descritas.

3.1.5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seção Resultados deve apresentar, de forma breve, os dados experimentais em texto, tabelas e /ou figuras. Veja abaixo os detalhes sobre a preparação de tabelas e figuras.

A Discussão deve ter como foco a interpretação e significância dos achados, com comentários objetivos e concisos que descrevam a relação destes achados com outros estudos na área. A Discussão não deve repetir os Resultados.

3.1.6. AUTORIA

Os AE&M seguem as diretrizes de autoria e contribuição definidas pelo International Committee of Medical Journal Editors (www.ICMJE.org). Permite-se a autoria conjunta irrestrita e um máximo de dois autores para correspondência.

Os requerimentos uniformes para manuscritos submetidos a periódicos médicos declara que o crédito pelo autoria deve se basear apenas em contribuições substanciais:

1. à concepção e desenho ou a análise e interpretação dos dados.
2. à composição do artigo ou sua revisão crítica com relação ao conteúdo intelectual relevante.

3. à aprovação final da versão a ser publicada.

Todas estas condições devem ser respeitadas. O autor para correspondência é responsável por garantir que todos aqueles que contribuíram adequadamente sejam listados como autores, e que todos os autores tenham concordado com o conteúdo do manuscrito e sua submissão aos AE&M.

3.1.7. CONFLITOS DE INTERESSE

Deve ser incluída, no documento principal, uma declaração de conflito de interesse para todos os autores, colocada logo após o texto, na seção Agradecimentos. Se os autores não tiverem conflitos de interesse relevantes a serem declarados, isto também deve ser indicado na seção Agradecimentos.

3.1.8. AGRADECIMENTOS

A seção de agradecimentos deve incluir os nomes de todas as pessoas que contribuíram para o estudo mas não atenderam aos requerimentos necessários para a autoria. O autor para correspondência é responsável por informar a cada pessoa listada na seção de agradecimentos que ela foi incluída. Ele(a) também é responsável por fornecer a elas uma descrição da contribuição, de forma que estas pessoas saibam a atividade pela qual foram consideradas responsáveis. Cada pessoa listada nos agradecimentos deve dar permissão - por escrito, se possível - para o uso do seu nome. Estas informações são de responsabilidade do autor para correspondência.

3.1.9. REFERÊNCIAS

As referências à literatura devem ser citadas em ordem numérica (entre parênteses) no texto, e devem ser listadas na mesma ordem numérica ao final do manuscrito, em uma ou mais página separadas. O autor é responsável pela exatidão das referências. O número de referências a serem citadas é limitado para cada categoria de artigo e está indicado acima.

3.1.10. TABELAS

As tabelas devem ser enviadas no mesmo formato do artigo (Word) e não em outro formato. Nota: não podemos aceitar tabelas em Excel no manuscrito. As tabelas devem ser autoexplicativas e os dados que contêm não devem ser duplicados no texto ou nas figuras. As tabelas devem ser construídas da forma mais simples possível e devem ser compreensíveis sem referência ao texto. Cada tabela deve ter um título conciso. Pode-se apresentar uma descrição das condições experimentais junto com as notas no rodapé da tabela. As tabelas não podem simplesmente duplicar o texto ou as figuras.

3.1.11. FIGURAS E LEGENDAS

Todas as figuras devem ser numeradas. Tamanho da figura: O autor é responsável por fornecer imagens de tamanho adequado e cortadas corretamente, e com espaço adequado entre elas. Figuras coloridas serão reproduzidas em cores na edição online sem custo adicional. Os autores devem pagar a reprodução de figuras coloridas na edição impressa (o editor vai fornecer o orçamento no momento do aceite do manuscrito).

3.1.12. FOTOGRAFIAS

Os AE&M prefere publicar fotos de pacientes sem máscara. Recomendamos a todos os autores interessados que trabalhem com as famílias antes da submissão e abordem o assunto da permissão para revisão e possível publicação de imagens de pacientes. Se seu artigo contém QUALQUER imagem identificável de paciente ou outra informação de saúde confidencial, É OBRIGATÓRIA a permissão do paciente (ou do seu responsável ou representante legal) por escrito antes que o material específico circule entre os editores, revisores e funcionários para a possível publicação nos AE&M. Se for necessário identificar algum paciente, recomenda-se o uso de números (por exemplo, Paciente 1), ao invés de qualquer outro tipo de indicação, como iniciais.

3.1.13. UNIDADES DE MEDIDA

Os resultados devem ser expressos em unidades métricas. A temperatura deve ser expressa em graus Celsius e o horário, em relógio de 24 horas (por exemplo, 08:00h, 15:00 h).

3.1.14. PADRONIZAÇÃO DAS ABREVIATURAS

Todas as abreviaturas devem ser imediatamente definidas depois de apresentadas pela primeira vez no texto.

3.1.15. SUJEITOS DE PESQUISA EXPERIMENTAL

Para serem consideradas para publicação, todas as investigações clínicas descritas nos manuscritos devem ser conduzidas de acordo com as diretrizes da Declaração de Helsinki, e devem ter sido formalmente aprovadas pelo comitê institucional de revisão ou seu equivalente.

A população estudada deve ser descrita em detalhes.

Os sujeitos devem ser identificados apenas com números ou letras, não por iniciais ou nomes. As fotografias dos rostos de pacientes devem ser incluídas apenas se forem significativas em termos científicos. Para o uso de fotografias, os autores devem apresentar o consentimento dos pacientes por escrito. Para mais detalhes, veja as Diretrizes Éticas.

Os sujeitos de pesquisa devem ser informados sobre os potenciais conflitos de interesse relacionados ao estudo e a descrição de que isso foi feito deve estar apresentada no manuscrito.

3.1.16. EXPERIMENTOS COM ANIMAIS

Deve ser incluída no manuscrito uma declaração confirmando que todos os experimentos com animais descritos foram conduzidos de acordo com os padrões aceitos de bem-estar animal, como descritos nas Diretrizes Éticas.

3.1.17. DESCRIÇÕES EM GENÉTICA MOLECULAR

Use a terminologia padrão para variantes, apresentando os números rs para todas as variantes relatadas. Estes podem ser facilmente determinados para novas variantes descobertas no estudo. Onde forem fornecidos números rs, os detalhes do ensaio (sequência de primers, condições de PCR, etc.) devem ser apresentados de forma concisa.

Os pedigrees devem ser determinados de acordo com padrões publicados (Veja Bennett et al. J Genet Counsel (2008) 17:424-433 -DOI 10.1007/s10897-008-9169-9).

3.1.18. NOMENCLATURAS

Use a notação genética e os símbolos aprovados pelo HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) –(<http://www.genenames.org/>) para os genes.

Para a nomenclatura de mutações, use as diretrizes sugeridas pela Human Genome Variation Society (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>).

Forneça informações e uma discussão sobre derivações do equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE). o cálculo do HWE pode ajudar a mostrar erros de genotipagem e o impacto em métodos analíticos downstream que considerem o HWE.

Ofereça frequências genotípicas assim com a frequência alélica. Também é desejável que as frequências dos haplótipos sejam fornecidas

Sempre que possível, os medicamentos devem ser indicados pelo seu nome genérico. Quando o nome comercial for usado, ele deve se iniciar com letra maiúscula.

As abreviaturas devem ser usadas apenas quando estritamente necessário e explicadas na primeira vez em que forem apresentadas no texto.

Os artigos devem ser escritos em inglês claro e conciso.

Evite os jargões e neologismos. Não faremos grandes correções de gramática e ortografia, o que é responsabilidade do autor. Se o inglês não for a língua nativa dos autores, o artigo deve ser revisado por um revisor nativo de língua inglesa.

Para não nativos de língua inglesa e autores internacionais que necessitem de assistência na escrita do manuscrito antes da submissão, sugerimos os serviços da Voxmed Medical Communications, American Journal Experts ou PaperCheck.

1 **ARTIGO CIENTÍFICO**

2

3 **HIPOGLICEMIA ARTEFATUAL EM PACIENTE COM ESCLEROSE SISTÊMICA**

4 **E FENÔMENO DE RAYNAUD**

5

6 Marcos Paulo dos Santos Barreto¹ Kleyton de Andrade Bastos¹

7 Douglas Rafanelle Moura de Santana Motta²

8

9 Departamento de Medicina, disciplina de Nefrologia, Universidade Federal de Sergipe - UFS ¹

10 Médico Nefrologista do Hospital Universitário, Aracaju - SE ²

11

12 **Correspondência para:**

13 Marcos Paulo dos Santos Barreto

14 Rua M, Porto Dantas, 180

15 49067-214 – Aracaju, SE, Brasil

16 marcosplmed@gmail.com

17 (79) 99909-7079

18

19 **Título abreviado:** Hipoglicemia Artefactual em Esclerose e Raynaud

20

21

22 **Palavras-chave:** Hipoglicemia artefactual. Esclerose sistêmica. Fenômeno de Raynaud.

23

24

25

26

27

28

29

30

1. SUMÁRIO

A hipoglicemia artefactual pode ser definida como uma discrepância entre os níveis de glicose capilar e plasmática devido a diferentes técnicas laboratoriais ou a outros fatores do paciente. Em portadores de Esclerose Sistêmica (ES) e/ou fenômenos de Raynaud (FR) é necessário sua suspeição e identificação precoce. No estudo será apresentado um homem diagnosticado com ES difusa há 4 meses, que necessitou de atendimento de urgência. Este apresentava alguns sintomas de pancreatite, que foi descartada no dia seguinte e necessitou de hemodiálise de urgência. Em seguida teve episódios recorrentes de mal-estar e sudorese principalmente nas sessões de hemodiálise, que foram associados a hipoglicemia capilar. Após início do tratamento dialítico, apresentou melhora dos sintomas gástricos, permanecendo os episódios repetidos de glicemias baixas. Iniciou-se soro glicosado em infusão contínua, sugerindo-se como possível diagnóstico a Síndrome de Addison, que foi refutado após investigação.

No caso em questão, os episódios de glicemias baixas foram decorrentes de FR (presentes em mais de 90% pacientes com ES), atribuídos à ansiedade, à temperatura fria do ambiente e do banho dialisato. Os níveis baixos de glicose, neste paciente, se deviam à isquemia, com redução do fluxo capilar e conseqüente aumento na sua extração. Após realização de medidas alternativas de glicemias simultâneas, os resultados mostraram-se divergentes.

Este caso demonstra a importância de ter alta suspeita de hipoglicemia artefactual em hipoglicemias recorrentes sem melhora com terapia convencional, principalmente em pacientes com ES e/ou FR. É importante o reconhecimento e compreensão dessa condição para evitar investigações desnecessárias e tratamento excessivo.

2. SUMMARY

The artifactual hypoglycemia can be defined as a discrepancy between capillary and plasma glucose levels due to different laboratory techniques or other factors of the patient. In patients with Systemic Sclerosis (ES) and / or Raynaud (FR) phenomena, it is necessary to suspect and identify them early. In the study will be presented a man diagnosed with diffuse ES for 4 months, who needed urgent care. He had some symptoms of pancreatitis, which was discarded the next day and required urgent hemodialysis. He then had recurrent episodes of malaise and sweating during hemodialysis sessions, which were associated with capillary hypoglycemia. After initiation of the dialysis treatment, gastric symptoms improved, with persistence of repeated episodes of low blood glucose. Serum glycoside was started in continuous infusion, suggesting as a possible diagnosis Addison's Syndrome, which was refuted after investigation.

In the case in question, episodes of low blood glucose were due to RF (present in the majority of ES patients), attributed to anxiety, cold room temperature and dialysate bath. The low levels of glucose in this patient were due to ischemia, with reduction of capillary flow and consequent increase in its extraction. After performing alternative measures of simultaneous blood glucose, the results were divergent.

This case demonstrates the importance of high suspicion of artifactual hypoglycemia in recurrent hypoglycemia without improvement with conventional therapy, especially in ES and / or RF patients. It is important to recognize and understand this condition to avoid unnecessary investigations and excessive treatment.

3. INTRODUÇÃO

A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença relativamente rara de etiopatogenia complexa, caracterizada por ativação imune na qual ocorre deposição excessiva de colágeno na derme e órgãos contendo tecido conjuntivo, hiper-reatividade vascular e fenômenos microvasculares obliterantes (1,2,3). Ela ocorre em todas as faixas etárias, com pico de incidência entre os 35 e 50 anos (1) e apresenta altas morbidade e mortalidade, com um risco de óbito 3,5 a 7 vezes maior do que o verificado na população em geral (1). A sobrevida média em 10 anos da forma difusa da doença é de apenas 21% e da forma limitada cerca de 70% (4).

A história clínica mais frequente de sua apresentação é do aparecimento do fenômeno de Raynaud (FR), um evento geralmente transitório e reversível de vasoconstricção induzida por frio ou estresse caracterizado por palidez, seguido de cianose e hiperemia em mãos, onde há uma exagerada vasoconstricção dos vasos sanguíneos periféricos e pode preceder o diagnóstico da ES por muitos anos (5,6).

Não é raro observar, em pacientes com FR, o diagnóstico de hipoglicemia devido a baixos níveis de glicose no sangue capilar resultante da distorção vascular, diminuição progressiva dos capilares e a perda de vasos sanguíneos. Neste fenômeno, há redução do fluxo sanguíneo, levando à desaceleração do trânsito de glicose e subsequente aumento da sua captação pelos tecidos locais. Essa glicemia é discrepante da obtida através da dosagem sérica, sendo, pois, chamada de hipoglicemia artefactual (7). Os doentes ES têm lesão vascular que afeta principalmente pequenos vasos e arteríolas que ocorre no início do processo da doença, o que pode distorcer a integridade do revestimento endotelial e resulta em diminuição progressiva dos capilares e a perda de vasos sanguíneos (7).

Há um número relativamente limitado de relatos na literatura sobre hipoglicemia artefactual em pacientes com FR e / ou ES, e com poucas exceções, o termo é usado indistintamente (embora de forma errônea) como pseudo hipoglicemia (7). A hipoglicemia artefactual não tem uma definição clara, mas propõe-se que seja definida como uma discrepância entre os níveis de glicose capilar e plasmática, devido a diferentes técnicas laboratoriais ou a outros fatores do

115 paciente. A pseudo hipoglicemia, em contraste, é definida como a presença de sintomas típicos
116 simpáticos ou neuroglicopênicos na presença de um nível de glicose no sangue > 70 mg/dl (7).

117 Este relato de caso trata de uma história clínica peculiar, do internamento de um
118 paciente, em um hospital terciário de Aracaju. Ele tem como objetivo disseminar conhecimento
119 científico para o melhor atendimento de pacientes portadores de esclerose sistêmica e/ou
120 fenômeno de Raynaud, evitando-se assim o excesso de tratamento e investigações dispendiosas
121 nos casos de hipoglicemia artefactual. Foi efetuada uma discussão sobre as doenças deste caso
122 e ressalta-se a necessidade de novas publicações à cerca de hipoglicemia artefactual, um tema
123 tão rico e importante, que precisa ser aprendido para a construção de uma boa prática médica.

124 125 **4. RELATO DE CASO**

126 Homem, pardo, 50 anos, admitido na urgência de um hospital terciário de grande porte,
127 apresentando náuseas, êmese, sudorese, astenia e inapetência há 7 dias. Relata perda ponderal
128 de cerca de 35 kg há 12 meses, nega tabagismo e etilismo.

129 O paciente teve o diagnóstico de Esclerose Sistêmica (ES) difusa há 4 meses, com evolução
130 progressiva da doença. No mês seguinte à descoberta da patologia, confirmou-se também
131 fibrose pulmonar basal, bilateral, hipertensão arterial sistêmica de início abrupto, disfunção renal
132 e doença do refluxo gastroesofágico. Tinha história pessoal de diagnóstico de Chikungunya há
133 1 ano, quando iniciou o quadro de edema e dores articulares intensas, apresentava também,
134 diagnóstico de infecção por *Helicobacter pylori*, depressão e insônia, com tempo aproximado de
135 1 ano. Evoluiu com melhora significativa dos sintomas do quadro reumático nos meses seguintes
136 ao tratamento. Fez uso de prednisona 40mg/dia durante 10 meses, atualmente com 5 mg/dia e
137 utilizava também: anlodipino 5mg, olmesartana 20mg/dia, esomeprazol 20mg/dia, sertralina
138 50mg/dia, colecalciferol 14000 UI/semana. Apresentava história familiar de Vitiligo e Artrite
139 Reumatoide, não tinha história pessoal ou familiar de diabetes e nunca receberam insulina
140 exógena ou terapia com secretagogos de insulina. Ao exame físico estava em regular estado
141 geral, fácies esclerodérmica, dificuldade à deambulação, redução de força proximal grau leve,
142 lúcido e orientado em tempo e espaço, afebril, anictérico, hiperpigmentação e rigidez cutânea,

143 hipocorado, desidratado, sem edemas, periferias frias, pressão arterial 140X80mmHg, índice de
144 massa corporal 22,4kg/m². Sem alterações ao exame cardiorrespiratório e abdominal,
145 frequência cardíaca de 82 batimentos por minuto e saturação de oxigênio 94% em ar ambiente.

146 Os exames complementares admissionais mostraram piora da função renal em relação a
147 exames anteriores, com creatinina de 5,6mg/dl (há 03 meses: 1,1mg/dl; há 02 meses: 3,7mg/dl;
148 há 01 mês: 4,8mg/dl) e ureia de 102mg/dl, necessitando de hemodiálise de urgência. O paciente
149 apresentava também hiponatremia e hipomagnesemia (sódio 123mmol/l e magnésio 0,9mg/dl),
150 além de anemia normocítica, normocrômica (Hb 9,6 g/dl) e demais exames laboratoriais sem
151 alterações. Sua radiografia de tórax não mostrava alterações significativas.

152 Na internação do paciente foi feita prescrição de jejum por um possível quadro de
153 pancreatite, porém finalizado precocemente por refutação da hipótese e surgimento de episódios
154 de glicemias capilares baixas, que aconteciam em qualquer momento do dia. Esses, eram mal
155 definidos, recorrentes e oscilantes, às vezes com sintomas simpatoadrenais ou autonômicos
156 como sudorese, ansiedade e mal-estar, que muitas das vezes permaneciam após receber
157 glicose.

158 Após início do tratamento dialítico, apresentou melhora dos sintomas gástricos, porém
159 aumentaram os episódios recorrentes de mal-estar e sudorese, principalmente durante as
160 sessões de hemodiálise, porém havia momentos que o paciente apresentava sintomatologia com
161 glicemias normais e outros com glicemias baixas sem sintomas. Durante as crises de
162 “hipoglicemia”, o paciente permanecia com todos os sinais vitais normais, as únicas alterações
163 que apresentava eram glicemias capilares baixas em dedos das mãos e os sintomas
164 autonômicos já citados. Sendo tratado inicialmente com glicose no banho de diálise, glicose em
165 bolus ou soro glicosado em infusão contínua, em concentrações variantes, de acordo com
166 valores de hipoglicemia, melhorando apenas os valores das glicemias capilares, mantendo os
167 sintomas de mal-estar e sudorese.

168 No décimo dia da internação por diagnóstico presuntivo de síndrome de Addison (apesar da
169 hiperpigmentação está restrita à pele e da ausência de hipotensão arterial), foi dosado cortisol
170 matinal, que apresentou-se em níveis normais no limite inferior da normalidade 5,38 ug/dl, sem

171 dosagem de ACTH, realizado Tomografia Computadorizada (TC) de abdome sem contraste,
172 onde não foi mostrada qualquer lesão de pâncreas ou de suprarrenal. Iniciado fludrocortisona e
173 aumentada a dose de prednisona, porém não houve melhora dos sintomas de sudorese e mal-
174 estar que estavam associadas às “hipoglicemias”. Recebeu ciclofosfamida pelo quadro da ES,
175 prescrita pela Reumatologia, sem intercorrências.

176 “Os episódios hipoglicêmicos” ocorriam principalmente durante a diálise, como também fora
177 dela, muitas vezes sem sinais ou sintomas sugestivos de hipoglicemia. As leituras do
178 glicosímetro, durante vários dias de internação, revelaram níveis oscilantes de glicose, com
179 glicemias capilares baixas (pontas de dedos) e normais. Considerando as glicemias inferiores a
180 70 mg/dl, a média foi de 55,3 mg/dl, variando de 32 – 69 mg/dl. Aquelas que apresentaram
181 valores normais, variaram de 70 a 150mg/dl, sendo a média 103,1 mg/dl.

182 Somente no vigésimo quarto dia de internamento, com um exame minucioso, percebeu-se
183 que o paciente apresentava cianose de extremidades compatível com fenômeno de Raynaud
184 (FR), associada aos episódios de baixas glicemias de ponta de dedo. Investigações
185 subsequentes comparando medidas simultâneas de glicemias de ponta de dedo e plasmática
186 [GRÁFICO 1] além de, ponta de dedo e de lóbulo de orelha (no vigésimo oitavo dia do
187 internamento) [GRÁFICO 2], revelaram resultados divergentes, com glicemias de ponta de dedo
188 significativamente inferiores às plasmáticas e às de lóbulo de orelha, com diferenças médias
189 entre si de 21,75 e 31,66 mg/dl, respectivamente. Confirmando, assim, o diagnóstico de
190 hipoglicemia artefactual associada ao FR (5,8) que está presente em mais de 90% dos pacientes
191 portadores de ES (9). Os episódios do FR foram atribuídos à ansiedade (4,5,9), confirmada
192 através da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, além de temperatura fria do ambiente
193 e do banho dialisato (10). Após ajustes nas temperaturas do ambiente e do dialisato,
194 aquecimento das mãos e apoio psicológico, o paciente apresentou melhora da sintomatologia
195 (10). Além disso, medidas de glicemia de ponta de dedo foram substituídas por plasmáticas e
196 em lóbulo de orelha, sem evidência de novas “hipoglicemias” (11).

197

198

5. DISCUSSÃO

O paciente em questão possuía 50 anos de idade, que é compatível com o pico de incidência da Esclerose Sistêmica (ES) (1). Tinha também pele espessa, lisa, sem elasticidade e hiperpigmentada, difusa e irregularmente, fadigabilidade, perda de peso, sinais e sintomas do quadro clínico da referida doença (1, 2). A ES é uma doença difusa do tecido conjuntivo de etiopatogenia complexa, marcada pela presença de autoanticorpos, na qual ocorre deposição excessiva de colágeno na derme, provocando fibrose generalizada da pele, e órgãos contendo tecido conjuntivo, hiper-reatividade vascular e fenômenos microvasculares obliterantes (1,2,3). O referido paciente apresentava autoanticorpos SCL-70 de 201 U/ml (considerado alto) que tem sensibilidade variável, de 26-76% dos pacientes, mas especificidade de 98-99,6% (12), para a ES, possuía também esclerodermia proximal e fibrose pulmonar basal bilateral, compatíveis com a forma difusa da doença (2,12).

A ES é caracterizada por envolvimento progressivo do sistema vascular resultando em acometimento de múltiplos órgãos. O paciente discutido possuía alguns comprometimentos de órgãos como fibrose pulmonar bibasal, disfunção renal e doença do refluxo gastroesofágico, tinha histórico de tosse crônica e dispneia, positividade para *Helicobacter pylori* há 1 ano (1, 8,13).

O comprometimento renal pode ocorrer em até 32% dos pacientes, sendo a crise renal a manifestação mais severa da esclerodermia e é encontrada em menos de 5 dos casos (13,14). Ela é caracterizada por hipertensão arterial de início súbito, elevação de creatinina, hematúria e proteinúria. O uso de glicocorticoide (14,15) e da ciclosporina são considerados fatores de risco para o seu desenvolvimento. No caso do paciente em questão, que fez uso de corticosteroide por tempo prolongado, apresentou há 03 meses hipertensão arterial de início súbito e elevação rápida de creatinina sérica, além de uremia, necessitando de hemodiálise de urgência.

O Fenômeno de Raynaud (FR) está presente em mais de 90% dos portadores de ES (9, 16) e parece ser comum em pacientes em HD, o que se associa geralmente à presença de fístula arteriovenosa (FAV) (17). A confecção de derivação arteriovenosa aumenta a frequência do FR

227 devido uma complicação bem conhecida do procedimento, a síndrome de roubo, sua
228 etiopatogenia é caracterizada por menor fluxo sanguíneo distal, devido ao desvio do sangue
229 arterial que se direciona à FAV, resultando em isquemia distal do membro em que a FAV é
230 confeccionada (17). No caso em questão, o paciente ainda não possuía FAV e os episódios de
231 Raynaud foram atribuídos à ansiedade (4,5,9) e à temperatura fria do ambiente e do banho
232 dialisato (10). Ele apresentava apenas sintomas autonômicos, mal-estar e sudorese que
233 ocorriam principalmente durante a diálise e também fora dela, nem sempre quando apresentava
234 essa sintomatologia os níveis de glicemia mostravam-se baixos. Pacientes que apresentam
235 apenas sintomas simpatoadrenais ou autonômicos (ansiedade, taquicardia, fraqueza, tremor,
236 transpiração ou palpitações), mas com concentrações normais de glicose plasmática, têm baixa
237 probabilidade de apresentar um distúrbio hipoglicêmico (18). O paciente possuía comportamento
238 depressivo desde os primeiros dias da internação e estava muito ansioso pela melhora da função
239 renal, embora soubesse ser portador de Doença Renal Crônica. Outro fato observado foi o
240 aumento do nível de ansiedade pelos resultados das glicemias capilares, demonstrando
241 instabilidade emocional frente a novos episódios de “hipoglicemia”, o que se constitui como mais
242 um dos fatores de riscos para precipitar o FR (16).

243 Ao serem questionados novamente, o paciente e também os familiares negaram qualquer
244 histórico de diabetes e uso exógeno de insulina ou secretagogos. Em pacientes não portadores
245 de diabetes mellitus, a hipoglicemia é um problema ou síndrome clínica incomum. A principal
246 tarefa nesses pacientes é fazer um diagnóstico preciso (18). Apenas aqueles pacientes nos quais
247 a tríade de Whipple está documentada requerem avaliação e controle da hipoglicemia, com uma
248 avaliação laboratorial detalhada. Logo, nos pacientes não diabéticos o primeiro passo necessário
249 para avaliação e controle da hipoglicemia é confirmação da hipoglicemia pela tríade de Whipple
250 (7,18,19,20,21). A obtenção da história clínica dos sintomas é fundamental. Analisando o caso
251 mais profundamente, verifica-se que nenhum dos critérios da tríade foi atendido pelo paciente:
252 (i) os sintomas não eram associados às glicemias baixas, uma vez que em vários momentos que
253 se manifestavam, os níveis de glicemia encontravam-se normais, assim como, muitas vezes que
254 a hipoglicemia foi documentada não apresentou sintomas. Chegou-se à conclusão de que os

255 sintomas eram típicos do Transtorno de Ansiedade, confirmada através da Escala Hospitalar de
256 Ansiedade e Depressão, um dos motivos da confusão e da indução ao erro diagnóstico; (ii) a
257 glicose vista até o 24º dia de internação era a capilar e não a plasmática (iii) muitas vezes não
258 havia alívio desses sintomas quando a glicose era normalizada (7). Portanto, como não há
259 sugestão de hipoglicemia com a tríade de Whipple, os sintomas deveriam ser avaliados como
260 tendo outra causa base e a glicemia baixa poderia ser confirmada com avaliação sérica, a
261 investigação seria cessada inicialmente, não havendo necessidade de realizar toda essa
262 abordagem.

263 Os níveis falsamente baixos de glicose, neste paciente, se deviam à isquemia, com redução
264 do fluxo capilar, desaceleração do trânsito de glicose pelos tecidos e conseqüente aumento na
265 sua extração (11). É importante que os médicos reconheçam e compreendam essa condição
266 para evitar investigações desnecessárias e tratamento de hipoglicemia não suspeitada (7). Em
267 1989, Horwitz já dizia que tais artefatos devem ser facilmente detectados e evitados, por tanto
268 deve-se evitar coleta incorreta de amostras de sangue ou substâncias interferentes no sangue
269 (23). No paciente do caso foram feitas 114 aferições de glicemias de ponta de dedo, no intervalo
270 do segundo ao vigésimo oitavo dia de internamento, uma média de 4,22 aferições por dia, com
271 um percentual de 24,56 glicemias inferiores a 70 mg/dl [Tabela 1].

272 É de grande utilidade em portadores de Esclerodermia e/ou Esclerose Sistêmica e/ou
273 fenômenos de Raynaud lançar mão de medidas alternativas de glicemia, comparar os resultados
274 entre os dedos da mão esquerda e direita e à medida de glicose em lóbulo da orelha
275 simultaneamente que estarão divergentes (23). Uma das grandes preocupações médicas é a
276 precisão da glicemia nos locais alternativos. Em indivíduos saudáveis, Ferraz, Maia e Araújo
277 demonstraram que não há diferença da glicemia medida na ponta de dedo, quando comparado
278 à orelha. O estudo de Laguna Neto mostrou resultados semelhantes, não houve diferença
279 significativa da glicemia medida na ponta de dedo, quando comparada à glicemia medida em
280 orelha, antebraço e panturrilha (24). No paciente do caso, houve uma diferença de glicemias
281 medida em orelhas e de pontas de dedos porque ele apresentava sinais do FR apenas em pontas
282 de dedos, não afetando as orelhas. Visto que, apesar de o FR afetar nariz, orelhas e mamilos

283 essas áreas são acometidas com menos frequência (5,8). Dessa forma, medidas de glicemia
284 capilar foram substituídas por plasmáticas e em lóbulo de orelha, sem evidência de novas
285 “hipoglicemias” (11). Se isso tivesse sido realizado logo no início do quadro clínico poderia ter
286 levado a uma significativa diminuição dos procedimentos que foram solicitados e de
287 investigações diagnósticas como terapêuticas realizados para diagnosticar e tratar essa
288 hipoglicemia que na realidade não existia. De modo geral, deve-se cessar a aferição rotineira de
289 glicemia capilar nesses indivíduos, adotando a glicemia sérica que disponibiliza um resultado de
290 glicose sanguínea fidedigna (23).

291 Outrossim, em pacientes portadores de esclerodermia e esclerose sistêmica, ou outras
292 patologias que cursem com FR, como doença mista do tecido conjuntivo, lúpus eritematoso
293 sistêmico, síndrome de Sjogren, dermatomiosite ou polimiosite e artrite reumatoide (9), níveis
294 baixos de glicemia capilar devem levantar suspeita de hipoglicemia artefactual associada a FR
295 (17,25,26). Nesses indivíduos é necessário verificar o local onde será efetuada coleta, presença
296 de traumatismos, temperatura do ambiente, também o estado emocional do paciente, que
297 podem precipitar ataques de FR. Em alguns pacientes, terapias para reduzir o estresse devem
298 ser aconselhadas (10). Em pacientes não diabéticos em que há episódios frequentes de
299 hipoglicemia é importante a suspeição e identificação precoce da hipoglicemia artefactual para
300 evitar o tratamento excessivo e evitar intervenções desnecessárias (23).

301

302 **6. POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSE**

303 Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

304

305 **7. CONSENTIMENTO**

306 O consentimento do paciente foi obtido para este manuscrito.

307

308

309

REFERÊNCIAS

- 310
311
312 1. Figueiredo FDA. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Esclerose Sistêmica. SAS.
313 2017;39.
- 314 2. Sociedade Brasileira de Reumatologia. 2017. Esclerodermia
- 315 3. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews*. 1o de
316 março de 2010;9(5):A311-8.
- 317 4. Magro, D^a M. Paula Cristina Fonseca Martins Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina.
318 8 de Junho de 2009. p. 118.
- 319 5. Batista SER, Cedeño EM, Pérez LT, Portelles AF, Landrove OSP. Mecanismos etiopatogénicos
320 en la esclerosis sistémica. 2016:15.
- 321 6. Azulay, R, Azulay D R, Abulafia. L A. *Dermatologia*. Ed; ver. Atual.[Reimp.]. Rio de Janeiro:
322 Guanabara Koogan, 2011. 1013 p.
- 323 7. Bishay R, Suryawanshi A. Artifactual Hypoglycaemia in Systemic Sclerosis and Raynaud's
324 Phenomenon: A Clinical Case Report and Short Review. *Case Rep Endocrinol* .2016.
- 325 8. Sunderkötter C, Riemekasten G.: Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's
326 phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 1o de outubro de
327 2006;45(suppl_3):iii33–5.
- 328 9. Kayser C, Corrêa MJU, Andrade LEC. Raynaud's phenomenon. *Revista Brasileira de*
329 *Reumatologia*. Fev. 2009; 49 (1):48–63.
- 330 10. Silva, I, Loureiro T, Almeida I, Mansilha A, Almeida R, Vasconcelos C: Fenómeno de Raynaud.
331 *Angiologia e Cirurgia Vasculiar*, v.7, n.1, p.13–20, 2011.
- 332 11. Kadhem S, Ebrahim R, Ahmed B, Mortada R. Unreliable Fingertick Glucose Measurement in
333 Systemic Sclerosis. *AACE Clinical Case Reports*. 10 de outubro de 2016.
- 334 12. SBR.2013. Recommendations for the management and treatment of systemic sclerosis.
- 335 13. Schuster J, Moinzadeh P, Kurschat C, Benzing T, Krieg T, Weber M, et al. Proteinuria in
336 systemic sclerosis: reversal by ACE inhibition. *Rheumatol Int*. 2013;33(9):2225-30.
- 337 14. Woodworth TG, Suliman YA, Li W, Furst DE, Clements P. Scleroderma renal crisis and renal
338 involvement in systemic sclerosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2 de janeiro de 2018; 14:137.

- 339 15. Mouthon L, Bérezné A, Bussone G, Noël L-H, Villiger PM, Guillevin L. Scleroderma Renal Crisis:
340 A Rare but Severe Complication of Systemic Sclerosis. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 1o de abril de
341 2011; 40 (2):84–91.
- 342 16. Nitsche A. Raynaud, digital ulcers and calcinosis in scleroderma. *Reumatol Clin*. 2012;8
343 (5):2707.
- 344 17. Czupryniak A, Kaluzynska A, Nowicki M, Wiecek B, Bald E, Owczarek D. Raynaud's
345 phenomenon and endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients treated with
346 hemodialysis. *Kidney Blood Press Res*. 2005; 28 (1):27-31.
- 347 18. Service John F, Cryer P.E.; Adrian Vella; Uptodate - Hypoglycemia in adults: Clinical
348 manifestations, definition, and causes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal*
349 *of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017.
- 350 19. Vilar, Lúcio; Claudio E. Kater, Luciana Ansaneli Naves, Maria da Conceição. *Endocrinologia*
351 *Clínica*. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2016.1068 p.
- 352 20. Bandeira, Francisco; Graf, Hans - Griz, Luiz - Faria, Manuel - Lazaretti-Castro, Marise - Mancini,
353 Marcio. *Endocrinologia e Diabetes: organização Francisco Bandeira*. 3. ed. Rio de Janeiro:
354 Medbook, 2015. 1096 p.
- 355 21. Service John F, Adrian Vella | *MedicinaNET*. In *BioScientifica*; 2011
- 356 22. Horwitz DL. Factitious and artifactual hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. março de
357 1989; 18(1):203–10.
- 358 23. Bindal A, Gibson D, Philipson LH, Cohen RN. Hipoglicemia Artifactual em um Paciente com
359 Fenômeno de Raynaud: Uma Lição para Verificar a Glicemia de Lóbulo da Orelha em Casos de
360 Hipoglicemia Recorrente: Manejo do Diabetes (pôsteres). *ENDO Meetings*.2016.
- 361 24. Laguna Neto D, Robles FC, Dias FG, Pires AC. Avaliação da glicemia capilar na ponta de dedo
362 versus locais alternativos: valores resultantes e preferência dos pacientes. *Arquivos Brasileiros de*
363 *Endocrinologia & Metabologia*. Abril de 2009;53(3):344–7.
- 364 25. Monteiro GJ, Neto RC. Hipoglicemia Laboratorial em pacientes internados em Hospital
365 Geral.1990.

366 26. Ang AS, Lee D, Baskar V. Artifactual hypoglycaemia: lesson from a patient with unreliable finger-
367 prick glu 1.2015.

368

369

370

371

372

373

374

375

376

377

378

379

380

381

382

383

384

385

386

387

388

389

390

391

392

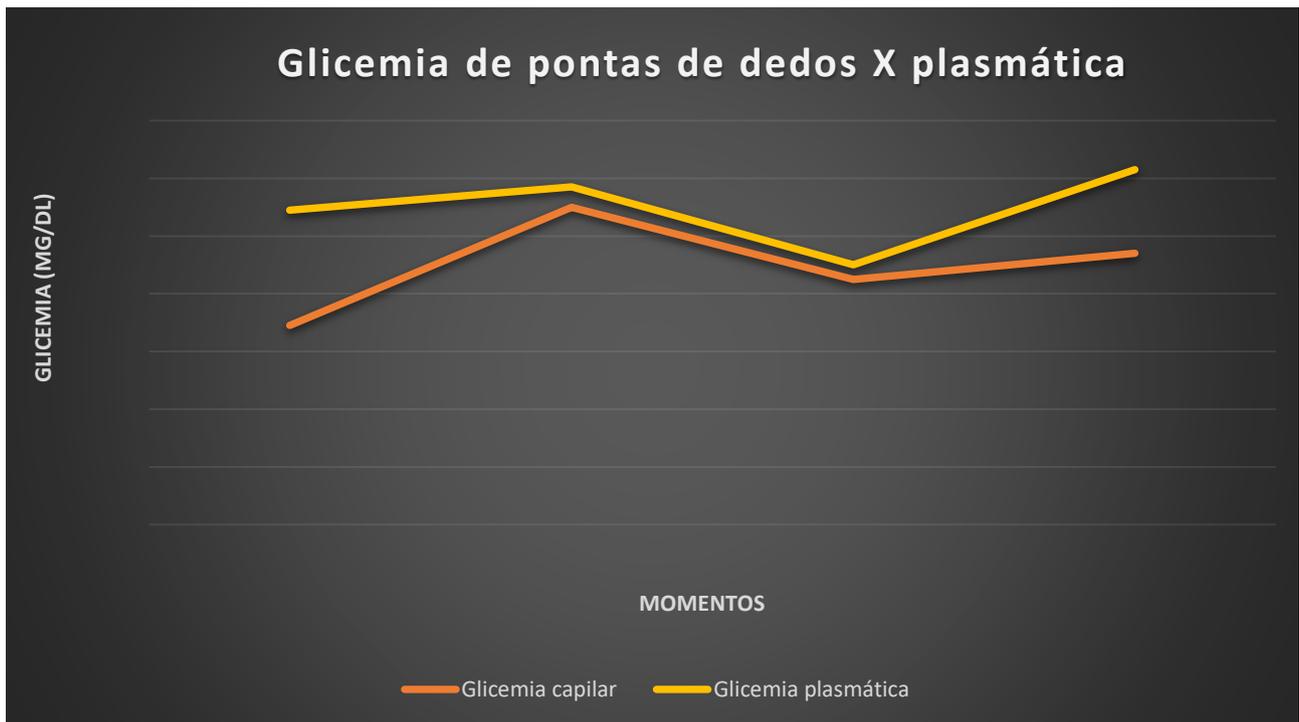
393

ANEXOS

394

395

396 **GRÁFICO 1. Comparação entre os níveis de glicemias de pontas de dedos e plasmática,**
397 **aferidas simultaneamente, no 24^o e 26^o dias do internamento. Os valores de glicemia capilar**
398 **foram significadamente inferiores às plasmáticas, com uma diferença média de glicemia**
399 **de 21,75 mg/dl.**



400

401

402

403

404

405

406

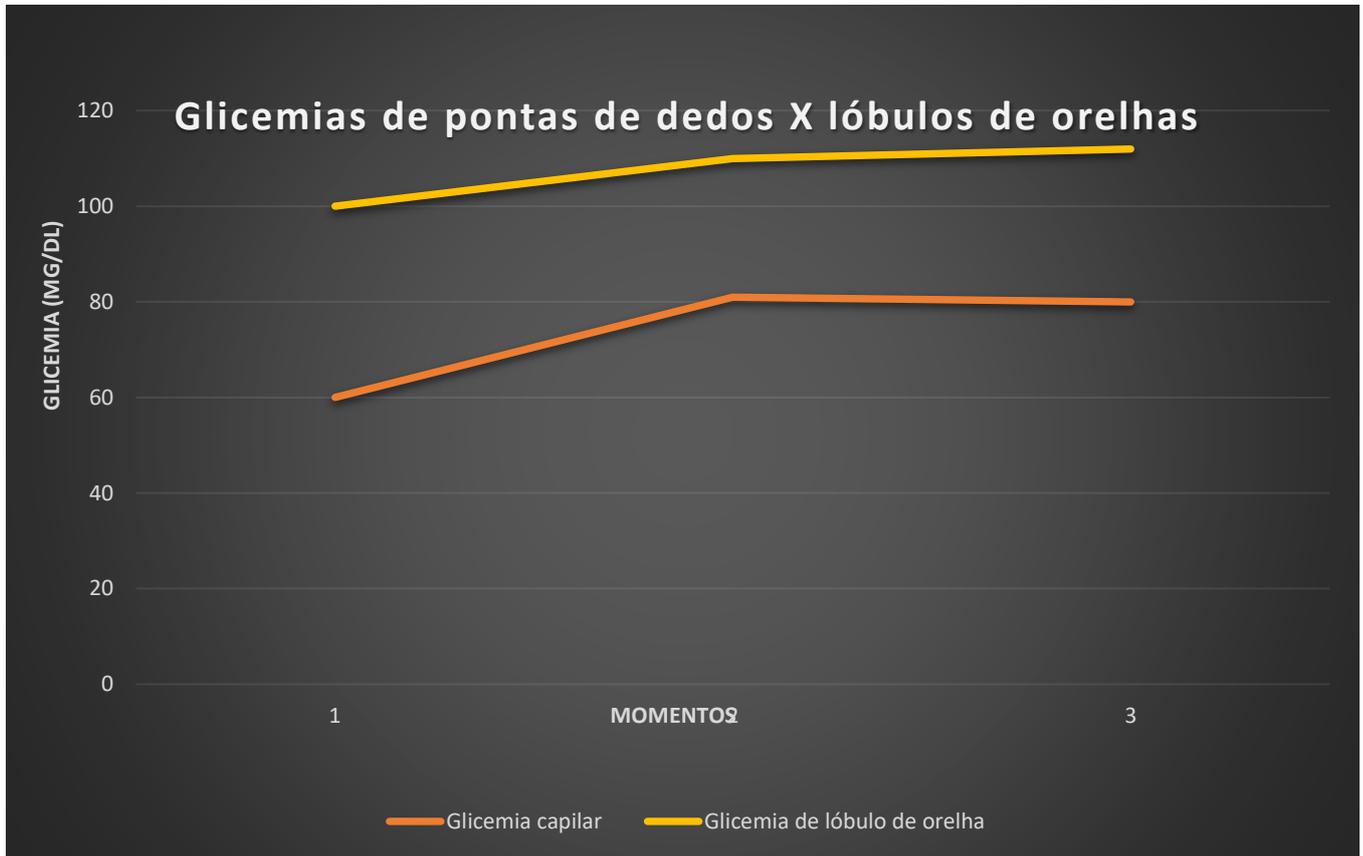
407

408

409

410

411 **GRÁFICO 2. Comparação entre os níveis de glicemias de pontas de dedos e lóbulos de**
412 **orelhas, aferidas simultaneamente, 28º dia do internamento. Os valores de glicemia de**
413 **pontas de dedos foram significadamente inferiores às plasmáticas, com uma diferença**
414 **média de glicemia de 31,66 mg/dl.**



415

416

417

418

419

420

421

422

423

424

425

426 **TABELA 1. Quantidade e percentuais de níveis de glicemias de pontas de dedos por turnos,**
 427 **do 2º ao 28º dia de internamento.**

428	Glicemias/	Madrugada	e Tarde	Noite	TOTAL	%
429	Turnos	Manhã				
430	< 70 mg/dl	07	17	04	28	24,56
431	70-79	06	06	01	13	11,40
432	mg/dl					
433	80-89	09	09	03	21	18,42
434	mg/dl					
435	>90 mg/dl	27	09	26	52	45,61
436					114	100
437						

438 **Obs.: Média de 4,22 aferições /dia.**