



# Janumet®

(Fosfato de sitagliptina/  
cloridrato de metformina), MSD

Superando barreiras. Atingindo metas.<sup>1-4</sup>

- Desde o início para pacientes com DM2<sup>1</sup> não controlados com metformina<sup>1</sup>
- Potência sustentada ao longo do tempo<sup>1-3</sup>
- Sem aumento de peso<sup>2-4</sup>
- Baixo risco de hipoglicemia<sup>2-4</sup>



**Referências bibliográficas:** 1. Circular aos Médicos (bula) de JANUMET. São Paulo: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda., 2010. 2. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK et al for the Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-2637. 3. Goldstein B, Feinglos MN, Lunceford JK, et al for the sitagliptin 036 study group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-1987. 4. Nauck MA, Meininger G, Sheng Q, et al for the Sitagliptin Study Group 024. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulfonylurea, glibenclamide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.

t. DM2 - Diabetes mellitus tipo 2

Dentre as informações citadas em bula, ressaltamos que JANUMET é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto. A sitagliptina não exerceu efeitos clinicamente significativos quando utilizada concomitantemente com fármacos metabolizados pela maior parte das isoenzimas do CYP P-450 e a metformina não parece interagir de modo clinicamente significativo com glibenclâmida e nifedipina.

**JANUMET (fosfato de sitagliptina/cloridrato de metformina), MSD. INDICAÇÕES:** como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico de pacientes com diabetes melito tipo 2 mal controlados com metformina ou sitagliptina isoladamente ou pacientes já sob tratamento com sitagliptina e metformina. **CONTRAINDICAÇÕES:** 1) nefropatia ou disfunção renal [níveis de creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl (homens),  $\geq 1,4$  mg/dl (mulheres) ou depuração anormal de creatinina]; 2) insuficiência cardíaca congestiva (ICC) que requer tratamento farmacológico; 3) hipersensibilidade conhecida a qualquer componente de JANUMET; 4) acidose metabólica aguda ou crônica, incluindo cetoacidose diabética, com ou sem coma. O uso de JANUMET deve ser interrompido para a realização de estudos radiológicos com administração de contraste iodado para evitar alteração aguda da função renal (veja **ADVERTÊNCIAS, Cloridrato de metformina**). **ADVERTÊNCIAS, Gerais:** JANUMET não deve ser utilizado no tratamento de diabetes melito tipo 1 ou cetoacidose diabética. **Monitoramento da função renal:** a metformina e a sitagliptina são predominantemente excretadas pelos rins. O risco de acúmulo de metformina e acidose láctica aumenta de acordo com o grau de disfunção renal, portanto pacientes com níveis de creatinina acima do limite normal para sua idade não devem receber JANUMET. Em pacientes com idade avançada, a dose de JANUMET deve ser titulada com cautela para estabelecer a dose mínima necessária para efeito glicêmico adequado; a função renal desses pacientes deve ser monitorada regularmente (particularmente 80 anos de idade). Antes de iniciar o tratamento com JANUMET e ao menos anualmente a seguir, a função renal deve ser avaliada e considerada normal. Quando se prever disfunção renal, avaliar com mais frequência e descontinuar JANUMET se houver evidência de comprometimento renal. **Fosfato de sitagliptina:** Hipoglicemia: a combinação de sitagliptina com medicamentos que sabidamente causam hipoglicemia, como as sulfonilúreas ou a insulina, não foi adequadamente estudada. **Cloridrato de metformina:** Acidose láctica: complicação metabólica rara, porém grave, que pode ocorrer por acúmulo de metformina durante o tratamento com JANUMET; pode ser fatal em aproximadamente 50% dos casos e ocorre principalmente em pacientes com diabetes e insuficiência renal importante, múltiplos problemas clínicos/cirúrgicos, múltiplas medicações concomitantes ou em pacientes com ICC sob tratamento farmacológico. **Hipoglicemia:** situações predisponentes: ingestão calórica deficiente, exercícios vigorosos não compensados por suplementação calórica, uso concomitante de outros hipoglicemiantes (como sulfonilúreas e insulina) ou álcool. Idosos debilitados ou desnutridos e pacientes com insuficiência adrenal ou pituitária ou intoxicação alcoólica são particularmente suscetíveis à hipoglicemia. O uso concomitante de medicamentos que podem afetar a função renal ou causar alterações hemodinâmicas significativas ou interferir na digestão da metformina, como compostos catiônicos eliminados por secreção tubular renal (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Cloridrato de metformina**) requer cautela. O uso de JANUMET deve ser interrompido antes e durante exame radiológico com contraste iodado, mas 48 horas seguintes e reinstituído somente após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal (veja **CONTRAINDICAÇÕES**). **Estado hipotético:** JANUMET deve ser descontinuado imediatamente em casos de choque cardiovascular de qualquer causa, ICC, infarto agudo do miocárdio e outras alterações caracterizadas por hipotensão que foram associadas à acidose láctica e podem causar aztemia pré-renal. **Procedimentos cirúrgicos:** o uso de JANUMET deve ser interrompido antes de qualquer procedimento cirúrgico (exceto procedimentos menores, sem restrição de alimentos ou líquidos). **Digestão de álcool:** pacientes em uso de JANUMET devem ser advertidos contra a ingestão excessiva de álcool, aguda ou crônica; o álcool potencializa o efeito de metformina no metabolismo do lactato. **Comprometimento de função hepática:** em geral, JANUMET deve ser evitado quando houver evidências clínicas ou laboratoriais de hepatopatia em razão do risco de acidose láctica. **Níveis de vitamina B<sub>12</sub>:** em cerca de 7% dos pacientes de estudos clínicos controlados de metformina com 28 semanas de duração, observou-se diminuição dos níveis séricos previamente normais da vitamina B<sub>12</sub>, sem manifestação clínica. Recomenda-se avaliação anual dos parâmetros hematológicos para pacientes em uso de JANUMET, qualquer anomalia aparente deve ser apropriadamente investigada e manejada. Deve-se avaliar com urgência a presença de cetoacidose ou acidose láctica em pacientes com diabetes melito tipo 2 que estavam bem controlados com JANUMET e que desenvolvem anormalidades laboratoriais ou doenças clínicas. **Descontrole da glicemia:** pacientes estabelecidos com um esquema antidiabético, quando expostos a situações de estresse (tais como febre, trauma, infecção ou cirurgia), podem apresentar descontrole temporário da glicemia. Nessas ocasiões, pode ser necessário interromper a administração de JANUMET e administrar temporariamente insulina. **Gravidez:** Categoria de risco: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou de cirurgião-dentista. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** os estudos de interação medicamentosas foram conduzidos com os componentes individuais de JANUMET, sitagliptina e metformina. **Fosfato de sitagliptina:** não exerce efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de metformina, risaglitona, gliburida, sirtastatina, varfarina e anticoncepcionais orais. Pacientes sob digoxina devem ser monitorados de forma apropriada. Não se recomenda ajuste posológico da sitagliptina quando coadministrada com ciclosporina ou outros inibidores de p-glicoproteína (por exemplo, cetoconazol). Em um estudo, a ciclosporina demonstrou alterar de forma modesta, clinicamente não significativa, a farmacocinética da sitagliptina. **Cloridrato de metformina:** Gliburida: foram observadas diminuições na AUC e na C<sub>max</sub> da gliburida, altamente variáveis, cujo significado clínico é incerto. Furosemida: em um estudo de interação medicamentosas, a administração concomitante de dose única de metformina-furosemida a indivíduos saudáveis afetou a farmacocinética de ambos os agentes, porém sem alterar significativamente a depuração renal de nenhum. Nifedipina: parece aumentar a absorção da metformina, mas a metformina exerce efeitos mínimos na nifedipina. **Fármacos catiônicos:** amilofina, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, trianteno, trimetoprima ou vancomicina, por exemplo, eliminados por secreção tubular renal, teoricamente podem interagir com a metformina e competir por sistemas de transporte tubular renal comuns. Embora tais interações pareçam ter teóricas (exceto para a cinetina), recomenda-se monitoramento cuidadoso do paciente e ajuste da dose de JANUMET e/ou do fármaco catiônico quando administrados concomitantemente. **Outros:** determinados fármacos tendem a causar hipoglicemia ou descontrole glicêmico, entre os quais tiazidas e outros diuréticos, corticosteróides, fenotiazinas, compostos tireoideanos, estrogênio, anticoncepcionais orais, fenitoina, ácido nicotínico, simpatomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio e isoniazida. É pouco provável a interação com fármacos altamente ligados às proteínas plasmáticas, como salicatos, sulfonamidas, cloranfenicol e probenecida. **REAÇÕES ADVERSAS: ATENÇÃO: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Nestes casos, informe seu médico.** A lista completa de reações adversas relatadas em estudos clínicos encontra-se na Circular aos Médicos (bula) completa. Após a comercialização, foram relatadas reações de hipersensibilidade (anafilaxia, angioedema, erupção cutânea, urticária e afecções cutâneas exfoliativas, inclusive síndrome de Stevens-Johnson), infecções respiratórias e nosolaringe. **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO: (Gerais)** deve ser individualizada com base no esquema terapêutico atual, na eficácia e na tolerabilidade, desde que não exceda a dose diária máxima recomendada de JANUMET de 100 mg de sitagliptina e 2.000 mg de metformina. Em geral, JANUMET deve ser administrado duas vezes ao dia, às refeições, com aumento gradual da dose, para reduzir os efeitos adversos gastrointestinais relacionados à metformina. As seguintes doses estão disponíveis: 50 mg de sitagliptina/500 mg de cloridrato de metformina; 50 mg de sitagliptina/850 mg de cloridrato de metformina; 50 mg de sitagliptina/1.000 mg de cloridrato de metformina. **Para pacientes mal controlados com metformina em monoterapia:** a dose inicial usual deve ser igual a uma dose diária de 100 mg (50 mg duas vezes ao dia) de sitagliptina mais a dose de metformina já utilizada. **Para pacientes mal controlados com sitagliptina em monoterapia:** a dose inicial usual deve ser de 50 mg de sitagliptina/500 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia, que pode ser titulada até 50 mg de sitagliptina/1.000 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia. A sitagliptina em monoterapia, com dose ajustada para insuficiência renal, não deve ser substituída por JANUMET (veja **CONTRAINDICAÇÕES**). **Para pacientes que substituíram o tratamento com sitagliptina e metformina isoladamente pela coadministração:** JANUMET pode ser iniciado com as doses de sitagliptina e metformina já utilizadas. Não foram realizados estudos para avaliar especificamente a segurança e a eficácia de JANUMET em pacientes sob outros antidiabéticos que passaram a tomar JANUMET. Qualquer mudança no tratamento do diabetes melito tipo 2 deve ser feita com cuidado e monitorada adequadamente. **SUPERDOSE: Fosfato de sitagliptina:** não existem experiências em humanos com doses acima de 800 mg. No caso de superdose, é razoável empregar as medidas de suporte habituais. A sitagliptina é modestamente dialisável e ainda não se sabe se é dialisável por diálise peritoneal. Cloridrato de metformina: já ocorreu superdose, inclusive ingestão de quantidades acima de 50 g. Foi relatada hipoglicemia e acidose láctica, em cerca de 10% e 32% dos casos, respectivamente; não foi estabelecida associação causal para a hipoglicemia. (veja **ADVERTÊNCIAS, Cloridrato de metformina**). A metformina é dialisável. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. REGISTRO MS: 1.0029.0177. Nota:** antes de prescrever JANUMET, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) completa para informações detalhadas sobre o produto. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO.



07-2012-JM1-01-01-389-J MC 389/11 IMPRESSO EM JULHO/2011



0800-012-20-32  
E-mail: online@msd.com.br  
www.msdonline.com.br

## A história da oitava maravilha do mundo: O Cinema

França berço do impressionismo onde os pintores enchiam sua telas de luz numa tentativa de captar o movimento, nasceu a oitava maravilha do mundo na forma do cinema inventado pelos irmãos *Lumière* que acreditavam que o que tinham nas mãos não passava de truque de circo e que teria vida muito curta. Ledo engano dos criadores de uma arte que não tem fim desde **James Cameron**, **George Lucas** até a singeleza de filmes como A invenção de **Hugo Cabret** ou a volta ao passado com **O Artista** mostra que somos fascinados pelo cinema.

*Louis e Auguste* eram filhos de *Antoine Lumière*, fotógrafo e fabricante de películas fotográficas, proprietário da Fábrica *Lumière*. O cinematógrafo era uma máquina de filmar e projetor de cinema, inventado por *Léon Bouly*, que perdeu a patente que foi registrada pela indústria *Lumière*. Os irmãos *Louis e Auguste Lumière*, através do cinematógrafo projetaram imagens ampliadas numa tela graças ao aparelho que continha um mecanismo para a película. Em de 28 de dezembro de 1895 nascia o cinema no *Grand Café des Boulevard des Capucines*, em Paris quando, eles mostraram ao público filmes cotidianos com movimento como o *La sortie des ouvriers de l'usine Lumière* (Operários da fábrica *Lumière*) e *L'arrivée d'un train en gare* (Chegada de um trem à estação) .

Os *Lumière* não fizeram filmes, nem mesmo acreditavam em sua invenção que para eles não passavam de retratos com movimento; porém outro francês, *Georges Méliès*, acreditou na invenção e comprou o cinematógrafo e a máquina de filmar. Era mágico e diretor de teatro, portanto, imprimiu às imagens uma maior dramaticidade usando atores, cenários e figurinos. Assim produziu, em 1902, o primeiro filme de ficção científica do cinema baseado em um conto de Julio Verne: **Viagem à lua** com duração de 13 minutos .

Há 12 mil anos a paixão por retratar o movimento foi mostrada por desenhos encontrados nas cavernas de Altamira na Espanha onde um bisão apresenta 8 patas como se o autor tentasse retratar o movimento do animal. Outros inventores foram importantes precursores do cinema e do sonho de captar o movimento em toda plenitude.

*Eadweard J. Muybridge* foi um fotógrafo inglês que através de experimentos com o uso de múltiplas câmeras inventou o zoopraxiscópio, um dispositivo para projetar os retratos em movimento, o que seria o precursor da película de celulóide.

*Muybridge* fotografou com sucesso o galope de um cavalo quadro a quadro, usando uma série de 24 câmeras. As fotos que foram chamadas de *The Horse in Motion*, mostravam como os cascos do cavalo ficavam dobradas sobre o mesmo como se estivesse no ar sem tocar o chão. Assim nascia de verdade a sétima arte.

O sonho custou a ser realizado; não foi fácil associar fotografia, movimento e som todos sincronizados. Assim durante 30 anos os filmes foram silenciosos acompanhados de música ao vivo e legendas entre as ações. *The Great Train Robbery* (1903), foi um dos primeiros *westerns* do cinema, com imagens simultâneas em diferentes lugares. O final da estória teve que ser modificado desde que a intenção do cinema era educar, portanto nunca em um filme os ladrões poderiam ficar impunes como na primeira versão.

Surgiram os *nickelodeons*, pequenos lugares de exibição de filmes onde se pagava o ingresso de 1 níquel, sendo considerados os primeiros cinemas.

A Itália e a França tornaram-se o berço do cinema até a eclosão da primeira guerra mundial que arrasou com a indústria cinematográfica européia. Os produtores americanos começaram a investir em um pequeno povoado chamado **Hollywoodland**, nascendo assim a meca do cinema com a criação de grandes estúdios como a *Universal*, *Paramount*, *20th Century Fox* (da antiga *Fox*) e *Metro Goldwyn Meyer*.

O cinema trouxe com ele novas profissões de diretores e atores e com isso nasceu o "star

system", um sistema de promoção de estrelas e Hollywood! Surgiram **Charlie Chaplin** e **Buster Keaton**, o aventureiro **Douglas Fairbanks** a romântica **Clara Bow**. **Charles Chaplin**, **Douglas Fairbanks** e **Mary Pickford**, os grandes atores daquela época, uniram-se e criaram a *United Artist* desafiando os poderosos estúdios.

Em 1926 chega ao fim o cinema mudo com a introdução do Vitaphone pela *Warner Brothers* que era simplesmente a gravação de som sobre um disco e em 1927, lançou o filme "*The Jazz Singer*", um musical que pela primeira vez na história do cinema tinha alguns diálogos e canções sincronizados intercalados com momentos mudos. Em 1928, o filme "*The Lights of New York*", foi o primeiro filme com som sincronizado. Foi o fim para muitos atores que não conseguiram adaptar-se ao novo sistema, mas ao mesmo tempo foi o início das figuras masculinas apaixonantes como **Errol Flynn**, **Clark Gable**, **Humphrey Bogart** e das grandes divas **Greta Garbo**, **Marlene Dietrich**, **Elizabeth Taylor**.

A partir de então conhecemos o cinema como ele é de **Cidadão Kane** a **ET** e de **o Vento Levou** a **Avatar**; feito de sonhos sejam eles coletivos ou de uma única pessoa; diverte, educa, apaixonava, podendo ser enebriante como **O Mágico de Oz**, realista como **A Lista de Schindler**, glorioso como **Ben-Hur**, deslumbrante como **Titanic**, repleto de efeitos especiais como **Guerra nas Estrelas**, apaixonante como **Casablanca**, hilariante como **A Pantera Cor de Rosa**, aterrorizante como **O Silêncio dos Inocentes**, puro como **Hugo Cabret** ou nostálgico como **O Artista**.

Não importa, o cinema continuará retratando o que há de melhor e o que há de pior no ser humano: nossos medos, esperanças, anseios, realidades, prazeres e fantasias; aflorando emoções, mexendo com nossos sentimentos; "arrancando" lágrimas ou gargalhadas; nos fazendo refletir ou sonhar; entretendo ou educando; nos trazendo felicidade e nos deixando repletos de cultura e alegria ... eternamente apaixonados pela sétima arte!

Editores da revista de Endocrinologia e Diabetes - Clínica e Experimental

Fonte: google.com

nautilus.com.br

# Endocrinol. diabetes clín. exp. - VOL.XIII - NUM. 2

A revista de Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental é uma revista de caráter acadêmico da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná e do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Visa incentivo para publicações na área de Endocrinologia e Diabetes, Cirurgia de Cabeça e Pescoço e tópicos em Clínica Médica de interesse para Endocrinologia e principalmente para a Diabetologia. Publicada trimestralmente, possui uma tiragem de 600 exemplares distribuídos gratuitamente. Trimestralmente cerca de 8-10 artigos são enviados para a publicação sendo aceitos pelos revisores, de 6-7 artigos por edição. É publicada *on line* no site [www.endocrino.com](http://www.endocrino.com) com livre acesso. A revista é publicada há 8 anos e atualmente cumpre mudanças exigidas pelo Critérios de Seleção de Periódicos para a base de dados LILACS.

## Editores Chefes

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)  
Telma L. Skare (FEPAR)  
Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)  
Paulo César de Freitas Mathias (UEM)

## Editor Chefe

**Endocrinologia e Diabetes Experimental**  
Paulo César de Freitas Mathias (UEM)

## Editores

André Piccolomini (MCGILL-CANADÁ)  
Ângela N. Sabbag (HUEC-PR)  
Gleyne LK Biagini (HUEC-PR)  
João Carlos Repka (HAC-PR)  
Leão Zagury (PUC-IEDE-RJ)  
Luiz Cláudio Bruel de Oliveira (FEPAR-PR)  
Lucianna Ribeiro Thá (HUEC-PR)  
Maria Augusta Zella (FEPAR-PR)  
Maressa Krause (UNIVERSITY OF PITTSBURGH-USA)  
Mauro Scharf Pinto (CDC-PR)  
Ricardo Ramina (INC-PR)  
Stenio Camacho (FEPAR-PR)

## Editores convidados

Ana Eliza Andreazzi (UFJF)  
Ana Lúcia Fedalto (UTP)  
Anelise R Budel (FEPAR)  
Carlos Caron (FEPAR)  
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)  
Carlos Mattozo (PUC-PR)  
Carolina Aguiar M. Kulak (UFPR)  
Cesar Alfredo P. Kubiak (HNSG-UNICEMP)  
Claudio Albino (UEM)  
Denis José Nascimento (UFPR)  
Edgard Niclewicz (CDC-Pr)  
Dilermando Hopfer Brito (SEMPR)  
Edith Falcon de Legal (IPS - Asunción - PY)  
Hans Graf (UFPR)

Henrique de Lacerda Suplicy (UFPR)  
Jaime Kulak Junior (UFPR)  
João Carlos Simões (FEPAR)  
Luís Carlos Woelner (HNSG, UFPR)  
Marcos Pereira (FEPAR)  
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP CDE.  
Diabetes Care Manager- (Los Angeles Children Hospital)  
Perceu Seixas de Carvalho (UFES)  
Paulo Rossi (FEPAR)  
Regina M. Vilela (UTP)  
Rosana Radominski (UFPR)  
Salmo Raskin (PUC-PR-FEPAR)  
Sandra Lucinei Balbo (UNIOESTE)  
Sérgio Gregório da Silva (UFPR)  
Sérgio Vencio - HAJ- (GOIÂNIA)  
Tatiana Hallage (UFPR-PR)  
Tatiana Zacharow (HUEC)  
Wilson Eik (UEM)

## Convidado Internacional

Didier Vieau (University of Lille 1-France)

## Editor Revisor

Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)

## Revisores

André Piccolomini (MCGILL-CANADÁ)  
Ângela N. Sabbag (HUEC-PR)  
Denis José Nascimento (UFPR-PR)  
Edgard Niclewicz (CDC-PR)  
Gleyne LK Biagini (HUEC-PR)  
Luiz Cláudio Bruel de Oliveira (FEPAR-PR)  
Maressa Krause (UNIVERSITY OF PITTSBURGH-USA)  
Mauro Scharf Pinto (CDC-PR)  
Ricardo Ramina (INC-PR)  
Stenio Camacho (FEPAR-PR)  
Marcos Pereira (FEPAR-PR)

Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental  
Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica  
do Paraná, Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital  
Universitário Evangélico de Curitiba. – v.13, n 2 (Junho/Julho/Agosto/2012) –  
Curitiba:  
FEPAR/HUEC, 2000-  
p.1437-1476 : il.; 29cm

Trimestral  
ISSN 1517-6932

1.Endocrinologia – Periódicos. 2. Saúde – Periódicos. I. Faculdade  
Evangélica do Paraná. II. Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

CDD 616.4  
CDU 612.34

## Colaboradores: Residentes de Endocrinologia e Diabetes - Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Mariana Selbach Selbach, Janaina Krause, Paula Granzotto e Nátali Pimpão

**Consultoria técnica:** Maria Isabel S. Kinasz, (Bibliotecária FEPAR)

**Impressão:** Total Editora Ltda

Tel.: (41) 3079-0007 - Fax: (41)3078-9010

Rua Padre Anchieta, 2454 - Cj 1201 - Bigorriho - Curitiba - PR - CEP: 80.730-000

e-mail: [edipar@edipar.com.br](mailto:edipar@edipar.com.br)

**Revisão final:**  Unidade de Diabetes Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

**Diagramação:** Mirnaluci R. Gama, Sergio Augusto de Lima, Juarez Borato

## Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

R. Augusto Steffeld, 1908, 6º andar - Curitiba-PR. - Tel: (41) 3336-3952

site: [www.endocrino.com](http://www.endocrino.com) - [www.revistaendocrino.com](http://www.revistaendocrino.com)

e-mail: [m.gama@sul.com.br](mailto:m.gama@sul.com.br) - [mirnaluci.gama@yahoo.com.br](mailto:mirnaluci.gama@yahoo.com.br)

## Sumário

<b>Editorial</b> .....	1439
<b>Artigo de Revisão</b>	
<b>Neuropatia diabética: desvendando a patogênese e o surgimento de novos tratamentos</b> <i>Diabetic neuropathy is a multifactorial complication involving damages resulting from glucotoxicity</i> .....	1443
<b>Contribuição Original</b>	
<b>Alterações dermatológicas no hipercortisolismo</b> <i>Hypercortisolism is a term applied to the clinical condition that results from prolonged and inappropriate exposure to excessive amounts of glucocorticoids</i> .....	1449
<b>Questões na Prática Clínica do Diabetologista</b>	
<b>Infecções cutâneas no <i>diabetes mellitus</i></b> <i>It is well-known that patients with diabetes are more susceptible to infections</i> .....	1452
<b>Artigos Originais</b>	
<b>A inércia clínica no tratamento do <i>diabetes mellitus</i>: perspectiva dos médicos na atenção primária à saúde</b> <i>Important knowledge gaps were identified in primary care physicians regarding diabetes mellitus treatment in Londrina</i> .....	1456
<b>Ácido úrico em alterações do metabolismo da glicose: vilão ou expectador na doença arterial coronariana</b> <i>Studies correlating uric acid and coronary artery disease are inconclusive</i> .....	1462
<b>Tópicos em Clínica Médica</b>	
<b>Qualidade de vida do paciente com espondiloartrite e sua associação com atividade inflamatória e dano cumulativo</b> <i>Spondyloarthritis are a group of rheumatic diseases that change quality of life, causing physical, social, economic or psychological inability accordingly with activity and gravity</i> .....	1468

### Capa: A História do Cinema

Fotos capa: google.com

# ARTIGO DE REVISÃO

## NEUROPATIA DIABÉTICA: DESVENDANDO A PATOGÊNESE E O SURGIMENTO DE NOVOS TRATAMENTOS

### DIABETIC NEUROPATHY: UNRAVELING THE PATHOGENESIS AND THE EMERGENCE OF NEW TREATMENTS

ANA PAULA KANNENBERG\*

Descritores: Neuropatia diabética, Pé diabético, Gabapentina, Glucotoxicidade  
Keywords: Diabetic neuropathy, Diabetic foot, Gabapentin, Glucotoxicity

#### Resumo

A neuropatia diabética é uma complicação multifatorial envolvendo danos resultantes da glicotoxicidade. Existem diversas teorias para tentar explicar a patogênese da neuropatia diabética, entre elas podemos citar a via polioliol, a glicação não-enzimática, estresse oxidativo, ativação da proteína C quinase, alterações nas neurotrofinas, além da patogênese vascular. Existem também os novos mecanismos, entre eles a sinalização direta da insulina, peptídeo C, a interação entre RAGE (receptor for advanced glycation endproducts)-AGE e PARP (poli ADP-ribose polimerase). É de suma importância o entendimento da fisiopatologia da doença para compreendermos o mecanismo de ação dos medicamentos que já estão aprovados e daqueles que ainda estão sendo estudados. O tratamento é baseado em três elementos: controle glicêmico, cuidados com os pés e alívio da dor. Novos medicamentos vêm sendo testados, como por exemplo o ácido alfa lipóico e a benfotiamina, além daqueles com benefício já estabelecido. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1443-1448.**

#### Abstract

Diabetic neuropathy is a multifactorial complication involving damages resulting from glucotoxicity. There are several theories to explain the pathogenesis of diabetic neuropathy, including: polyol pathway, non-enzymatic glycation, oxidative stress, activation of protein kinase C, changes in neurotrophins, in addition to vascular pathogenesis. There are also new mechanisms, including direct insulin signaling, C-peptide, the interaction between RAGE (receptor for advanced glycation endproducts)-AGE and PARP (poli ADP-ribose polimerase). It is extremely important to understanding the pathophysiology of the disease to understand the mechanism of action of drugs already approved and those that are still being studied. The treatment is based on three elements: glycemic control, foot care and pain relief. New drugs are being tested, such as alpha lipoic acid and benfotiamine, besides those already established with benefit. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1443-1448.**

#### INTRODUÇÃO

Dentre as complicações crônicas do diabetes *mellitus* (DM), o comprometimento do sistema nervoso periférico é uma das manifestações mais frequentes, afetando 40% a 50% dos pacientes com diabetes tipo 2 e em menor proporção aqueles com diabetes tipo 1. Existe uma grande diversidade nos dados epidemiológicos referentes à incidência e prevalência da neuropatia diabética (ND). Alguns fatores contribuem para isso, tais como o amplo espectro de apresentação clínica e variação nas metodologias empregadas para o diagnóstico (1).

A exposição crônica à hiperglicemia constitui fator etiológico comum, evidenciado nos dados prospectivos do DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial – Type 1*) e do UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study – Type 2*). A pre-

valência aumenta com controle glicêmico inadequado e com maior duração da doença. (1)

De acordo com estudos atuais, a neuropatia diabética é uma complicação multifatorial que envolve danos metabólicos resultantes da glicotoxicidade em âmbitos enzimáticos, do estresse oxidativo e de processos de glicosilação não-enzimática tardia, dano vascular, além das novas teorias implicadas. Existem várias formas de apresentação clínica: síndromes dolorosas agudas, decorrentes de flutuações glicêmicas; formas silenciosas, acarretando ulcerações e amputações; compressão gradual de nervos; e alterações funcionais autonômicas (1,2).

#### PATOGÊNESE DA NEUROPATIA DIABÉTICA

##### Hipóteses clássicas

##### Hiperglicemia

Entre 25% e 62% dos pacientes com neuropatia periférica idiopática apresentam pré-diabetes. Entre os indivíduos com pré-diabetes, 11-25% apresentam neuropatia periférica e 13-21% têm dor neuropática, sendo mais elevada em pacientes com *diabetes mellitus* manifesto, seguido por indivíduos com intolerância à glicose (IG), glicemia de jejum alterada (disglicemia) e menos naqueles com normoglicemia (3). O teste mais sensível para avaliar o estado do metabolismo da glicose é o teste de tolerância oral à glicose, sendo indicado à todos que se apresentam com neuropatia (2).

Foi verificado também que a maioria dos pacientes com IG ou disglicemia associada a neuropatia, apresentam manifestações metabólicas de resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão assim como obesidade (3).

No DCCT, foi demonstrada redução significativa no desenvolvimento e progressão da neuropatia clínica (64%), bem como na ocorrência de disfunção autonômica (53%) em pacientes com DM tipo 1 submetidos a controle glicêmico rigoroso com insulinoterapia.

No estudo UKPDS, foi evidenciado redução na progressão da neuropatia em pacientes com DM tipo 2 e controle glicêmico adequado (1).

##### Via Polioliol

As concentrações neuronais altas de glicose estimulam a sua conversão em sorbitol pela aldose-redutase utilizando o NADPH como coenzima. O sorbitol diminui os níveis do mioinositol elemento importante na composição da bainha de mielina. O aumento da atividade da aldose-redutase provoca também inibição competitiva da sintase do óxido nítrico pela NADPH, reduzindo os níveis do óxido nítrico e o fluxo sanguíneo dos vasa vasorum (1). Essa seqüência de eventos provoca destruição e desmielinização dos axônios e se constitui na razão das pesquisas que utilizaram inibidores da aldose-redutase e dietas ricas em mioinositol (3).

\*Serviço de Clínica Médica do Hospital de Caridade da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba – Paraná.  
E-mail: anakannenber@yahoo.com.br

A depleção de mioinositol em neurônios de ratos diabéticos associa-se à menor atividade da Na-K-ATPase e diminuição da velocidade de condução nervosa e suplementação de mioinositol na dieta ou o uso de inibidores da aldose redutase revertem estas alterações. No entanto, tem sido difícil reproduzir essa evidência em estudos clínicos, os quais têm sido geralmente insatisfatórios. (1,2,3)

### Glicação não Enzimática

Os produtos finais da glicação avançada - AGEs [ *Advanced Glycation End-products* ] - constituem uma classe de moléculas heterogêneas formadas a partir de reações aminocarbonilo de natureza não-enzimática, que ocorrem aceleradamente no estado hiperglicêmico do diabetes. A via clássica da reação de *Maillard*, também denominada glicação, inicia-se com a formação de base de *Schiff* instável, gerada pela condensação de grupamento carbonila de açúcar redutor, como a glicose, com um grupamento amina, oriundo, por exemplo, do aminoácido lisina, composto especialmente suscetível à reação. Na sequência, a base de *Schiff* sofre rearranjos, tornando essa estrutura mais estável, denominado produto de *Amadori*. A hemoglobina glicada e a frutossamina são conhecidos exemplos de produtos de *Amadori*. Os produtos de *Amadori* gerados possuem grupos carbonilas reativos, que se condensam com grupos aminas primários acessíveis, dando origem aos produtos avançados da reação de *Maillard* – os AGEs (4). Em virtude da complexidade e da heterogeneidade das reações que podem ocorrer, apenas poucos AGEs foram claramente identificados e podem ser quantificados em estudos laboratoriais. Os AGEs podem se ligar a proteínas plasmáticas, como a IgG e a IgM e estimular reações imunes, que potencializem a desmielinização neuronal. A interação AGE-RAGE (receptor do AGE) resulta na ativação do NF- $\kappa$ B, associada a disfunção neuronal. Os AGEs podem também estar envolvidos no processo de espessamento dos vasos sanguíneos que suprem o nervo, ocasionando isquemia vascular. A dieta e o fumo são considerados as principais fontes exógenas de AGEs e podem exercer importante influência no desenvolvimento de diversos quadros patológicos, especialmente do diabetes (3,4,5). Os medicamentos prováveis anti-AGEs investigados, incluem aminoguanidina, aspirina, metformina e bloqueadores de receptor da angiotensina-II e, embora nenhum deles tenha sido ainda aprovado para indicação específica anti-AGE, alguns já se encontram em fases pré-clínica e clínica de testes (5).

### Ativação da Proteína C Quinase (PKC)

A hiperglicemia crônica resulta em aumento do 1,2 diacilglicerol intracelular, que induz atividade da enzima PKC. Tem sido proposto que anormalidades na PKC beta desempenham um papel importante na patogênese da ND. Estudos clínicos com a roboxistaurina, inibidor da PKC-beta estão em andamento (1,6). Em um pequeno estudo realizado com sessenta doentes com ND divididos em grupos conforme o medicamento administrado: roboxistaurina, topiramato ou placebo, a roboxistaurina produziu melhora significativa nas medidas de fibra longas enquanto topiramato produziu mudanças significativas nas medidas de fibras curtas (7). No entanto ainda são inconclusivos os estudos com estas drogas (3).

### Ativação da Via da Hexosamina

A glicose intracelular em excesso é desviada para a via da hexosamina, onde é convertida à frutose-6-fosfato, que, por sua vez, é transformada a N-acetilglicosamina 6-fosfato pela enzima GFAT. A N-acetilglicosamina 6-fosfato é, posteriormente, convertida a UDP-N-acetilglicosamina que, por mecanismos não totalmente esclarecidos, modula a expressão de proteínas que funcionam como fatores de transcrição e que acabam por alterar a expressão de várias proteínas, como o PAI-I e o fator

de crescimento TGF- $\beta$ , envolvidos na vasculopatia diabética (3).

### Estresse Oxidativo

Aumento do estresse oxidativo pode também resultar de: auto-oxidação de glicose e formação de espécies reativas de oxigênio e/ou redução de removedores de espécies de oxigênio. O fato de que alguns pacientes tratados com o antioxidante ácido alfa-lipóico apresentaram melhora dos sintomas e sinais da ND certamente parece apoiar um papel para o estresse oxidativo na gênese do problema (6,8,9). Recentemente, o estresse oxidativo foi proposto como o elemento unificador de todas essas vias na instalação das complicações diabéticas, já que as quatro diferentes vias descritas anteriormente determinam um mesmo processo induzido pela hiperglicemia: a superprodução de radical superóxido ( $O_2^-$ ) pela cadeia de transporte de elétron mitocondrial. O excesso de  $O_2^-$  inibe parcialmente o GAPDH, uma enzima da via glicolítica, o que resulta em aumento dos metabólitos formados antes da ação do GAPDH. Esses metabólitos são desviados para utilização nas quatro vias metabólicas responsáveis pelo dano celular da hiperglicemia, em um ciclo vicioso que aumenta ainda mais a geração de  $O_2$  (3,10).

### Alterações em Neurotrofinas

Um promissor candidato que pode estar envolvido na gênese da neuropatia diabética é a alteração de dois fatores de crescimento do nervo, a neurotrofina-3 e o fator neurotrófico derivado do cérebro. Embora um recente estudo de fase II com fator de crescimento do nervo recombinante humano tenha se revelado animador, estudos maiores não confirmam sua eficácia (1,2,3,10).

### Anormalidades Hemorreológicas

Medidas de disfunção da célula endotelial, incluindo moléculas de adesão celular, têm se revelado capazes de prever o desenvolvimento e progressão da neuropatia. Pacientes diabéticos com neuropatia e ulcerações demonstram disfunção endotelial e redução da expressão da sintetase do óxido nítrico endotelial (3,6,10).

### Novos mecanismos

#### Sinalização Direta da Insulina

Diversos estudos experimentais têm investigado a sinalização direta da insulina sobre neurônios em pacientes diabéticos. A administração de baixas doses de insulina no nervo acometido reverteu a desaceleração da velocidade de condução motora em ratos diabéticos, apesar da hiperglicemia a que estavam sendo submetidos. As injeções locais não tiveram nenhum impacto sobre a neuropatia em outros territórios. Além disso, administração de baixas doses de insulina em bomba de infusão via intratecal foi capaz de reverter a diminuição da condução nervosa motora e sensitiva, a atrofia de axônios mielinizados e a perda de inervação da pele. Receptores de insulina foram identificados na mitocôndria, podendo a insulina diretamente reverter os danos neuropáticos incipientes (11).

#### PARP (poli ADP-ribose polimerase)

É uma molécula de reparação do DNA que é ativada por peroxinitrito, um radical livre gerado pelo óxido nítrico e superóxido. Apesar de suas funções de reparação, a sua hiperatividade esgota as reservas de energia celular e leva a apoptose. PARP participaria então da microangiopatia e sua expressão encontra-se aumentada em neurônios de diabéticos. (6) FIG1.

### Manifestações clínicas (1,3,6,10,11,12,14).

*Polineuropatia distal simétrica*: forma mais comum de neuropatia diabética. Evolução insidiosa, simétrica, de forte predomínio sensitivo, acomete principalmente membros inferiores

## Fisiopatologia da injúria microvascular

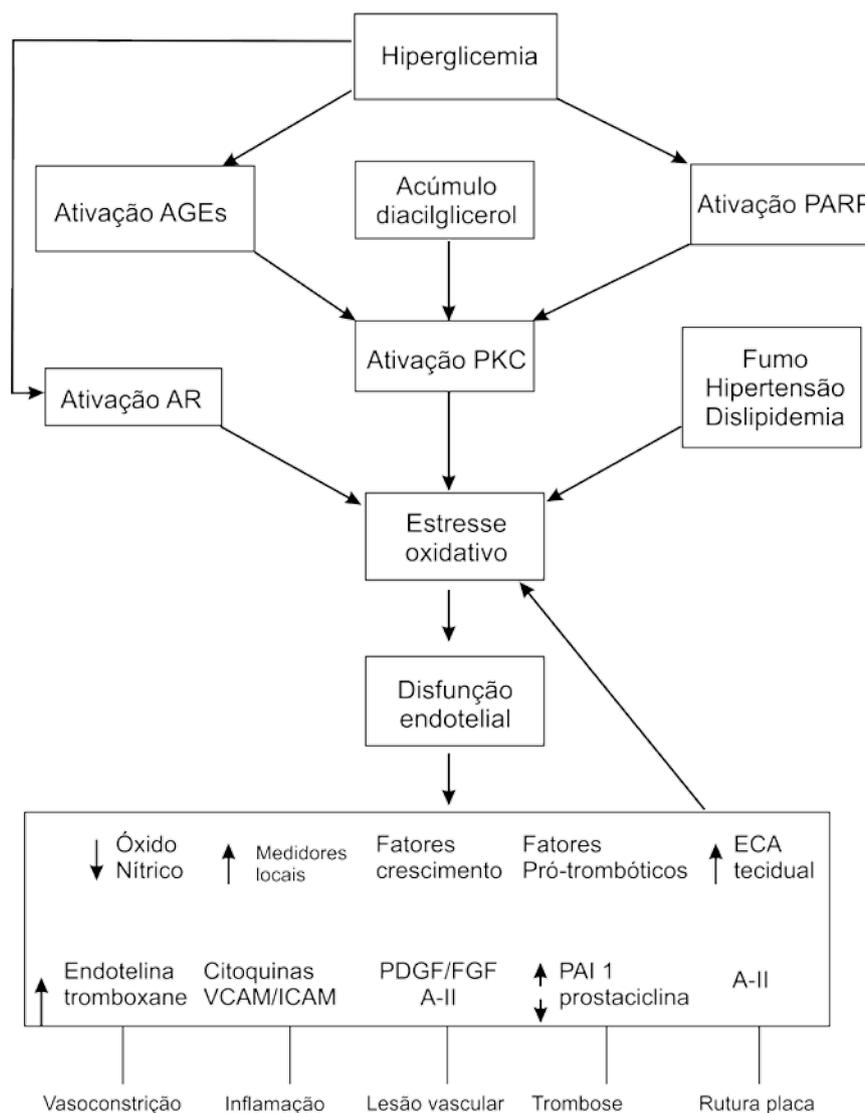


Fig 1 Adaptado ref 6

ECA enzima inibidora angiotensina/angiotensin; AGE, produtos finais glicados; AR, aldose redutase; PARP, poly (ADP ribose) polymerase; PKC, protein kinase C; VCAM/ICAM moléculas de adesão

(em botas), embora possa acometer os membros superiores também (em luvas). Sintomas sensitivos (dor neuropática, parestesias, câimbras) e motores (fraqueza muscular, atrofia, distúrbios do equilíbrio). A perda do reflexo aquileu costuma ser precoce e a fraqueza muscular é incomum.

**Sensitiva aguda:** a polineuropatia sensitiva aguda pode ocorrer diante de controle metabólico pobre ou descompensação metabólica aguda (por exemplo, cetoacidose) bem como após melhora brusca no controle glicêmico.

**Mononeuropatia do III par:** apresentação aguda, com dor retro-orbitária intensa, ptose palpebral, oftalmoplegia, estrabismo divergente e diplopia. Uma característica marcante é a ausência de midríase. Desordem autolimitada, não necessitando de terapia. O VI par é outro nervo craniano que costuma ser acometido.

**Síndrome de túnel do carpo:** Neuropatia do nervo mediano é a mononeuropatia diabética mais comum. Manifesta-se com parestesias, hipoestésias e fraqueza muscular do polegar, indicador e dedo médio.

**Mononeurite múltipla:** ocorre quando múltiplos nervos são acometidos. O principal diagnóstico diferencial é com vasculite sistêmica.

**Amiotrofia diabética:** uma rara desordem em diabéticos,

caracterizada por radiculoneuropatia de L2, L3 e/ou L4. Maior acometimento em indivíduos idosos e desnutridos. Apresenta-se com dor em região proximal de membro inferior, unilateral, evoluindo com fraqueza proximal e atrofia muscular. Desordem autolimitada, regredindo após 1-2 anos. A imunoglobulina intravenosa foi benéfica em estudos não randomizados.

**Radiculoneuropatia troncular:** também rara, se apresenta com dor intensa, geralmente em faixa. O principal diagnóstico diferencial é com herpes-zóster, não apresenta vesículas características.

**Neuropatia autonômica:** hipotensão postural, taquicardia fixa, aumento do risco de morte súbita cardíaca, síncope, gastroparesia, diarreia/constipação, bexiga neurogênica, impotência sexual.

**Neuropatia de pequenas fibras:** é cada vez mais reconhecida como uma das principais causas de dor em queimação nos pés, especialmente em idosos. Os resultados da pesquisa sugerem fortemente que mesmo o pré-diabetes é um fator de risco para neuropatia de pequenas fibras. Os sintomas são dor, queimação, dormência nas mãos e pés e disfunção autonômica. A força não é afetada. Reflexos são normais, assim como os estudos de condução de nervos. Embora a força esteja preservada, a dor neuropática é muitas vezes incapacitante.

## AValiação Neurológica

Sinal Neurológico	Teste	Tipo de fibra
Doloroso	Pino, palito, neurotip	Curta, fina (C não-mielinizada)
Táctil	Chumaço de algodão	Curta, fina
Térmica	Cabo do diapasão (aquecido ou resfriado)	Curta, fina (C não-mielinizada)
Vibração	Diapasão 128Hz	Longa, grossa (beta A)
Motora	Martelo	Longa, grossa
Sensibilidade plantar protetora	Monofilamento 10g	Longa, grossa (gama A, beta A)
Limiar de sensibilidade vibratória	Bioestesiômetro	Longa, grossa (beta A)

Adaptado ref 6

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

É necessário descartar outras causas de neuropatia periférica, de acordo com a clínica e epidemiologia. Entre elas o alcoolismo, neuropatia do HIV, uso de antirretrovirais do grupo dos ITRN (estavudina, didanosina), deficiência de vitamina B12 (especialmente em usuários de metformina), polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, hanseníase, uremia, porfíria, neuropatias hereditárias, vasculites (obstruem arteríolas que vascularizam os nervos – vasa nervorum), Síndrome de *Guillain-Barré*, entre outras. (1,2,6)

### TRATAMENTO

Baseia-se em três elementos: controle glicêmico, cuidados com os pés e alívio da dor.

**Controle glicêmico:** a melhor forma de prevenção da neuropatia diabética é através do controle glicêmico adequado. No Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), a ocorrência de neuropatia diabética foi reduzida em 60% em 10 anos com um rigoroso controle glicêmico em paciente com diabetes tipo 1. O efeito da hiperglicemia na progressão da doença parece ser dose dependente (aumento da hemoglobina glicada resulta em redução da velocidade de condução nervosa) (1,2,6).

**Cuidados com os pés:** inspeção diária realizada pelos pacientes e realizada pelo médico em cada consulta, associada a avaliação neurológica anual. Uso de sapatos apropriados e bem adaptados e evitar andar descalço (1,6).

### Alívio da dor

**Antidepressivos tricíclicos (ADT):** estudos controlados e randomizados evidenciaram que os ADT (particularmente a amitriptilina) são eficazes no alívio da dor neuropática. O efeito ocorre em até 6 semanas com doses relativamente menores do que as usadas no tratamento para depressão. Deve ser administrado à noite para minimizar seus efeitos colaterais (sonolência e boca seca) (1,2,6,10).

Têm sido consideradas drogas de primeira linha e atuam através do efeito modulador da atividade dos receptores nociceptivos das fibras C e, sobretudo, pelo bloqueio da recaptção sináptica de norepinefrina nos sistemas descendentes da dor. Adicionalmente, antagonizam os receptores da N-metil-D-aspartato, mediadores da hiperalgesia e alodínea (1).

Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e norepinefrina: tanto a venlafaxina quanto a duloxetine mostraram-se eficazes no controle da dor neuropática, principalmente a duloxetine pela melhora do humor (6,10).

**Anticonvulsivantes:** tanto a pregabalina quanto valproato podem ser usados para o controle da dor. A eficácia da gabapentina no tratamento da dor neuropática permanece incerta, porém diversos estudos relatam melhora dos sintomas com o uso do medicamento. O FDA, no entanto, aprovou somente a pregabalina como droga efetiva no controle da dor neuropática (10).

**Creme de capsaicina:** evidência de melhora discreta porém sem significância estatística quando comparada ao placebo. Alguma eficácia apenas nas situações de disestesias (6,10).

**Ácido alfa-lipóico AAL- (ácido tióctico):** é um potente antioxidante, tem sido associado à melhora sintomática em pacientes com neuropatia diabética em diversos estudos, como por exemplo o "SYDNEY 2", estudo multicêntrico, randomizado, controlado e duplo cego, que avaliou 181 pacientes diabéticos com polineuropatia distal simétrica. O estudo comparou o ácido alfa lipóico nas doses de 600, 1200 e 1800mg por dia com placebo, por 5 semanas. O AAL reduziu a sintomatologia dolorosa em 50-62% dos pacientes versus 26% em uso do placebo (6,8,9).

Uma metanálise recente realizou uma pesquisa de bancos de dados do *Medline*, *Embase*, *Cochrane Central Register* e selecionou quinze ensaios clínicos randomizados os quais preencheram os critérios de inclusão. A partir desta metanálise concluiu-se que houve melhora na velocidade de condução nervosa e também dos sintomas relacionados a neuropatia diabética com o uso do ácido alfa lipóico endovenoso, na dose de 300-600 mg por dia. (9)

**Benfotiamina:** É um derivado da tiamina (vitamina B1). Age impedindo a ativação das três principais vias de dano hiperglicêmico (via da hexosamina, a formação de AGEs intracelular, e o diacilglicerol-proteína C quinase) (10,15)

Benfotiamina melhorou a velocidade de condução nervosa em pacientes diabéticos e, em um estudo clínico de curta duração - 3 semanas, demonstrou alívio da dor neuropática. Porém, a longo prazo, os dados humanos ainda são insuficientes (6,11).

O Food and Drug Administration (FDA) aprovou tapentadol de liberação prolongada (ER) para o tratamento da dor neuropática associada a neuropatia diabética periférica (DPN) em adultos. É o primeiro opióide a receber esta indicação. (16)

**Opióides:** Tapentadol ER já está aprovado para o tratamento de dor crônica moderada a grave, em adultos que requerem um analgésico opióide contínuo durante um período prolongado. Ele atua como um receptor mu-opióide e inibidor da recaptção da noradrenalina. A investigação demonstrou ainda que tapentadol ER foi geralmente bem tolerado. As reações adversas mais comuns, afetando 10% ou mais dos pacientes tratados, foram náuseas, obstipação, vômitos, tonturas, dor de cabeça e sonolência. (16)

**Estimulação elétrica percutânea:** de acordo com o consenso de 2011 da *American Academy of Neurology (AAN)*, a estimulação elétrica percutânea é efetiva no tratamento da neuropatia diabética com base em três pequenos estudos. Tem sido reservada para os casos de neuropatia dolorosa crônica não responsiva às terapias convencionais. (9)

*Droga que interrompem a ligação dos AGEs com seus*

*receptors RAGEs (receptor for advanced glycation endproducts):* pode ser possível a interrupção da ligação AGE-RAGE e sinalização deste para os neurônios, através de uma versão solúvel de RAGE que seqüestra os AGEs circulantes antes de sua ligação nos neurônios. Os estudos com esta intervenção ainda são iniciais (14).

**Outros tratamentos pouco efetivos:** dinitrato de isossorbida tópico *spray*, anti-inflamatórios não esteroidais (9).

Ainda são necessários mais estudos para validar o uso dos novos medicamentos que vêm surgindo para o tratamento da neuropatia diabética. De acordo com American Diabetes Association (ADA), o tratamento deve ser iniciado com antidepressivos (tricíclicos, particularmente a amitriptilina e duloxetina/venlafaxina) ou anticonvulsivantes. Se não apresentar melhora com monoterapia, associar dois medicamentos de classes diferentes. Pacientes que não toleram ou não apresentam melhora com essas drogas, podem se beneficiar com o uso de tratamentos alternativos: creme de capsaicina, ácido alfa lipóico, dinitrato de isossorbida tópico, estimulação elétrica percutânea, entre outros citados acima. (10)

Drogas usadas no controle da dor na neuropatia de pequenas fibras:

Medicamento	Dose	Efeitos colaterais
Amitriptilina	20-150mg	Sedação, ganho de peso, efeitos anticolinérgicos, disfunção sexual, arritmia (efeitos colaterais mais proeminentes com amitriptilina)
Nortriptilina	20-150mg	
Desipramina	20-200mg	
Duloxetina	60-120mg	
Tramadol	400 mg	Sedação, tonturas, convulsões, constipação, náuseas
Oxicodona	100mg	Sedação, obstipação, náuseas; potencial para abuso e dependência
Gabapentina	600-3.600 mg	Sedação, tonturas, edema periférico, ganho de peso
Pregabalina	150-600 mg	Semelhante à gabapentina
Topiramato	25-400 mg	Perda de peso, sedação, diminuição cognitiva, litíase renal, parestesias
Lamotrigina	25-400 mg	Stevens-Johnson, exantema, tontura, náusea, sedação
Carbamazepina	200-1.200 mg	Sedação, tonturas, ataxia, anemia
Oxcarbazepina	600-2.400 mg	Tonturas, náuseas, fadiga, leucopenia
Anestésicos tópicos	A cada 12 horas	Edema local, queimação, eritema

## CONCLUSÃO

Neuropatia sensitiva periférica é um achado relativamente comum em pacientes diabéticos, com aumento da prevalência diretamente proporcional à duração da doença e ao controle inadequado da glicemia. Os sintomas disestésicos e a dor neuropática levam ao aumento da morbidade pelo diabetes, inclusive pela associação de ansiedade, depressão e insônia. A prevenção da instalação da neuropatia pelo controle rigoroso da glicemia ainda é a melhor abordagem. No caso de instalação da neuropatia, é necessário que esta seja detectada precocemente para que sejam obtidos melhores resultados com o tratamento. Além dos medicamentos de eficácia já comprovada, as propostas atuais de tratamento para neuropatia dolorosa sugerem possibilidades terapêuticas inovadoras.

## Referências

- Lucio Vilar **Endocrinologia Clínica**; 3º Edição; 2006; Editora Guanabara Koogan; Capítulo 53 – Pág. 664 – 682.
- Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo *Harrison's Principles Of Internal Medicine* 17a edição; Editora: Mc Graw-Hill; 2009 **Neuropatia Diabética**; 2656.
- Papanas N, Vinik A, Ziegler D; Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nature Reviews. Endocrinology* 2011;12;(11):682-90
- Barbosa J; Oliveira S; Tojal L; O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia** – 2008;52 (6): 940-950
- Goh SY, Cooper ME; Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. 2008 Apr; 93(4):1143-52.
- Jayadave Shaker, Martin J Stevens Update on the management of diabetic polyneuropathies **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy** 2001;4, 289-302
- Boyd A, Casselini C, Vinik E, Vinik A, Quality of life and objective measures of diabetic neuropathy in a prospective placebo-controlled trial of ruboxistaurin and topiramate. **Journal of Diabetes Science and Technology** 2011;5(3):714-22.
- Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R; Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. **Diabetes Care** 2006;29(11):2365-70.
- Han T, Bai TF, Liu W, Hu YM; A systemic review and Meta-analysis of  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy **European Journal of Endocrinology** 2012; Preprint first posted on 25 July as Manuscript EJE-12-0555 .
- Eva L Feldman, David K McCulloch; **Treatment of Diabetic Neuropathy** –Acessado Julho 2012 – Up To Date.

11. A Verrotti, G Loiacono, A Mohn and F Chiarelli. New insights in diabetic autonomic neuropathy in children and adolescents. **European Journal of Endocrinology** 2009; 161 811–818
12. Maria Lúcia C Gianella, Maria S Vieira. A predisposição genética para o desenvolvimento da microangiopatia no DM1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia** 2008; 52, (2), 375-386
13. Helena Schmid. Impacto cardiovascular da neuropatia autonômica do diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia** 2007; 51,(2), 232-243
14. Jinny Tavee, Lan Zhou. Small fiber neuropathy: A burning problem. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**. 2009;76, (5): 297-305
15. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy—a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). **Int J Clin Pharmacol Ther** 2005 43:71–77
16. Raritan, N.J., August 29, 2012 /PRNewswire/ — **Janssen Pharmaceuticals Inc.** FDA Approves NUCYNTA® ER (tapentadol) Extended-Release Oral Tablets for the Management of Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy.

Recebido em: 02-07-2012

Revisado em: 10-07-2012

Aceito em: 18-07-2012

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Ana Paula Kannenberg

Rua Brigadeiro Franco, 1909 apto 504, Centro.

CEP 80420200 Curitiba - PR

# CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

## ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS NO HIPERCORTISOLISMO

### DERMATOLOGICAL CHANGES IN HYPERCORTISOLISM

ANELISE ROCHA RAYMUNDO\*

Descritores: Síndrome de Cushing, Glicocorticóides, Dermatologia

Key words: Cushing Syndrome, Glucocorticoids, Dermatology

#### Resumo

Hipercortisolismo (HC) é um termo aplicado ao estado clínico que resulta da exposição prolongada e inapropriada a quantidades excessivas de glicocorticóides. Pode resultar da administração prolongada de glicocorticóides exógenos ou da hiperprodução crônica de cortisol endógeno. A frequência dos sinais clínicos cutâneos no HC é bastante significativa. Com o excesso de corticosteroides circulantes ocorre inibição dos fibroblastos, levando a perda de colágeno e tecido conjuntivo, comprometendo a massa muscular com consumo do tecido elástico da pele e da camada muscular dos vasos. Isto resulta em uma pele de aspecto adelgado e atrófico, suscetível à ruptura, formando estrias cutâneas purpúreas principalmente no abdômen inferior, mamas, nádegas e raiz das coxas. Cursa com fragilidade vascular, presença de teleangiectasias, hematomas, púrpuras, equimoses ao mínimo trauma e distúrbios de cicatrização. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1449-1451 .**

#### Abstract

Hypercortisolism is a term applied to the clinical condition that results from prolonged and inappropriate exposure to excessive amounts of glucocorticoids. It may result from prolonged administration of exogenous glucocorticoids or chronic overproduction of endogenous cortisol. The frequency of clinical signs of hypercortisolism in the skin is significant. The excess of circulating corticosteroids causes the inhibition of fibroblasts, leading to loss of collagen and connective tissue, that affects the muscle mass and consumes the elastic tissue of the skin and muscle layer of vessels. Such changes results in a thinner looking and atrophic skin, susceptible to tearing and purple striae mainly in the lower abdome, breasts, buttocks and thighs roots. It also triggers a vascular fragility, with telangiectasias, purpura, bruising to a minimum trauma and healing disorders. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1449-1451.**

#### INTRODUÇÃO

Hipercortisolismo é um termo aplicado ao estado clínico que resulta da exposição prolongada e inapropriada a quantidades excessivas de glicocorticóides. Pode resultar da administração prolongada de glicocorticóides exógenos ou da hiperprodução crônica de cortisol endógeno (1,2).

É mais comumente causada pela administração exógena terapêutica de corticóide sistêmico, porém existem alguns casos relatados, principalmente em crianças, de hipercortisolismo causado por corticóides tópicos (3).

Apesar de mais seguros que a terapia sistêmica, os corticóides tópicos, particularmente o grupo de alta potência (dipropionato de betametasona, clobetasol, triamcinolona, fluticasona), podem causar supressão significativa do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com doses de 2g/dia, usados por 2 ou mais semanas. Os fatores que predispõem a supressão do eixo são: uso crônico de corticóides de alta potência via oral ou intramuscular, em grande extensão de pele, áreas

tratadas com oclusão, lesões de pele no local da aplicação, pacientes jovens e indivíduos com insuficiência hepática (4).

As causas endógenas de hipercortisolismo são a secreção ectópica de ACTH, geralmente pelo tumor de pequenas células pulmonar (5), a secreção excessiva de ACTH por adenomas hipofisários, o que representa 2/3 dos casos. O restante é causado principalmente por neoplasia maligna, principalmente em crianças, ou benigna da adrenal (6).

O principal exemplo de glicocorticoide produzido pelo organismo é o cortisol (hidrocortisona), sintetizado no córtex adrenal a partir do colesterol (7). A secreção diária de cortisol varia de 10 a 20mg, com valores máximos pela manhã, ele é metabolizado pelo fígado e excretado pelas vias renal e hepática.

Sua produção é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, e o uso ou a secreção de corticosteroides em altas doses, por longos períodos de tempo ou repetidamente (mesmo que por poucos dias) leva a ruptura do ritmo circadiano de produção de cortisol (7).

O cortisol liga-se ao seu receptor ativando elementos de resposta do DNA o que induz a transcrição de genes nas células alvos (1). Supressão da sensibilidade tipo IV demonstrada no teste de *Mantoux*, inibição dos leucócitos, da migração dos macrófagos, da secreção e ação das citocinas assim como da resposta antigênica primária fazem parte da ação dos corticosteróides usados com agentes anti-inflamatórios (1,4,6,10).

#### Sinais e sintomas associados à hipercortisolemia

Letargia, ganho de peso e obesidade central, formação de giba e moon face, fraqueza e fadiga, fraqueza muscular proximal, irregularidades menstruais, hipertensão, edema, osteoporose, litíase renal, disfunção erétil, intolerância à glicose ou diabete melito, parada do crescimento, glaucoma são alguns dos sinais e sintomas da presença de hipercortisolismo. Os achados dermatológicos incluem acúmulo de gordura supraclavicular, atrofia de pele, estrias grossas violáceas, acne hirsutismo e *acantosis nigricans* (2,5,8). As alterações do metabolismo ósseo e mineral se manifestam através de episódios de litíase renal, baixa densidade mineral óssea e fraturas por fragilidade. (1,4,7).

#### Pele e glicocorticóides

A frequência dos sinais clínicos cutâneos no hipercortisolismo é bastante significativa. *Newell-Price* e cols realizaram uma meta-análise de cinco estudos em adultos com síndrome de *Cushing* e observaram que o hirsutismo ocorreu em aproximadamente 75%, adelgaçamento da pele em 84%. As púrpuras ocorreram em 65% dos pacientes. As estrias violáceas estiveram presentes em aproximadamente 56% e a acne em 50% (9).

Um estudo realizado por *Fardet* e cols evidenciou alterações de pele em 46% dos pacientes tratados por três meses com prednisona em doses maiores que 20 mg por dia (10,11).

O excesso de corticosteróides circulantes, seja por administração exógena ou produção endógena, causa aumento do

\*Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail: residentes@yahoo.com.br

catabolismo protéico, inibe a divisão das células epidérmicas e diminui a síntese de colágeno I e III e síntese protéica. A inibição da atividade proliferativa dos fibroblastos, leva à perda de colágeno e tecido conjuntivo, comprometendo a massa muscular e consumindo o tecido elástico da pele e da camada muscular dos vasos. Essas alterações resultam em uma pele de aspecto adelgado e atrófico, suscetível à ruptura formando estrias cutâneas purpúreas principalmente no abdômen inferior, mamas, nádegas e raiz das coxas. A fragilidade vascular, cursa com presença de teleangiectasias, hematomas, púrpuras, equimoses ao mínimo trauma ou espontâneas. Em casos extremos a pele descama com o pequeno trauma de uma fita adesiva (sinal de *Liddle*). Ocorrem distúrbios de cicatrização, levando pequenas feridas a cicatrizarem lentamente (1,2, 7,12,13).

Os glicocorticóides tópicos são com frequência usados para tratamento de doenças de pele como dermatite atópica, psoríase e vitiligo e são muito efetivos quando usados por um curto espaço de tempo. O uso prolongado de corticóide tópico pode induzir erupções acneiformes, mudanças na pigmentação e hipertricose (4). Os esteróides fluoretados como dexametasona, triamcinolona, acetonide, betametasona e beclometasona, penetram melhor na pele do que os não fluoretados como a hidrocortisona. A alterações de pele mais frequentes com o uso de esteróides tópicos são atrofia, estrias, rosacea, dermatite perioral acne e púrpura, sendo as mais raras a hipertricose, alteração da pigmentação e cicatrização de lesões e exacerbação de infecção em lesão pré-existente. Atrofia, teleangiectasias e estrias já se tornam evidentes após 2 semanas de uso contínuo. Crianças em uso abusivo da droga tópica, baseado na superfície corporal, fazem síndrome de *Cushing*, com hipertricose, alteração da pigmentação, retardo na cicatrização de lesões e esteatose hepática (1).

Pouco se usa a investigação histopatológica da pele de pacientes sob ação de hipercortisolismo. Os achados são: a atrofia de pele que manifesta-se pelo adelgaçamento da epiderme com diminuição do espaço interfibrilar e colapso do colágeno e da elastina com elastofagocitose. Lesões tardias apresentam aumento do adelgaçamento das fibras na derme reticular com aumento dos glicosaminoglicans e distensão das estrias (1,10).

#### Efeito corticosteróide na pele

**Atrofia e adelgaçamento da pele:** o estrato córneo da epiderme torna-se fino e há perda de gordura subcutânea, o que permite, em alguns casos, a visualização de vasos subcutâneos. Em casos extremos a derme pode desprender-se da epiderme aos pequenos traumas. Há uma variabilidade deste sinal dependendo da idade e da espessura da pele do paciente. A atrofia de pele é dependente de doses cumulativas dos corticosteróides (5).

**Fragilidade vascular e púrpura:** a perda de tecido celular subcutâneo pelos efeitos catabólicos dos glicocorticóides resulta em púrpuras após mínimos traumas. Geralmente ocorrem em áreas foto expostas como dorso das mãos e antebraço e não são palpáveis. Há dificuldade em manter acesso venoso, ocorrendo equimoses extensas nos locais de punção. Pacientes com hipercortisolismo são mais propensos a desenvolver púrpura senil e diátese hemorrágica (5,10).

**Estrias Violáceas:** Ocorre aumento do apetite, com consequente ganho de peso. O aumento de peso causa estiramento da pele, já fragilizada, pela diminuição da síntese do colágeno e leva ao aparecimento de estrias. As estrias são mais grossas (0,5 a 2 cm), de coloração violácea, pois como a pele torna-se cada vez mais fina, fica evidente o sangue venoso na derme subjacente. Ocorrem geralmente em pacientes mais jovens, podem ser numerosas e são mais comuns no abdômen, flancos, mamas, coxas, braço e região axilar (5,10,12). (Figura 1)



Figura 1: Estrias abdominais largas e violáceas.

**Infecções:** a hipercortisolemia apresenta inúmeros efeitos sobre a imunidade inata e adquirida, resultando em um aumento do risco de infecção, especialmente para bactérias comuns, vírus e fungos patógenos. As infecções cutâneas são causadas principalmente por *Stafilococos* e herpes vírus. Quando há infecção fúngica trata-se frequentemente de *ptíriase versicolor*, encontrada principalmente no tronco. Onicomicose pode ocorrer em alguns pacientes, porém candidíase oral é rara sendo mais comum em pacientes diabéticos (1,5,10,12). Infecção fatal por citomegalovírus é relatada principalmente em crianças, em uso abusivo de corticosteróide tópico (1).

**Hiperpigmentação:** a hiperpigmentação é induzida pelos altos níveis de ACTH circulantes. Este é um importante hormônio pigmentante nos humanos. Atua através da ligação com os receptores do hormônio estimulador de melanócitos. A hiperpigmentação ocorre mais frequentemente em pacientes com secreção ectópica de ACTH, e é menos frequente nos pacientes com adenoma hipofisário, pois os tumores fora do território hipofisário, produzem proopiomelanocortina (POMC). A POMC é um pró-hormônio do hormônio estimulador do melanócito (MSH) e do ACTH, os quais são capazes de estimular a síntese de melanina. Não ocorre em pacientes com tumor adrenal, já que nestes a secreção de ACTH está suprimida. A hiperpigmentação pode ser generalizada, porém é mais notável em áreas foto expostas (face, pescoço e dorso das mãos) e em áreas com traumatismos leves crônicos, áreas de fricção e pressão (cotovelos, joelhos, ombros, abdômen). Pigmentação irregular pode ocorrer no interior dos lábios e mucosa bucal, ao longo da linha dentária. Cicatrizes cirúrgicas ou traumáticas tornam-se permanentemente hiperpigmentadas quando as concentrações de ACTH no plasma estão muito elevadas. A regressão da hiperpigmentação depende da duração do hipercortisolismo e da diminuição da secreção de ACTH (5,14).

**Acantose Nigrícanas:** placas hiperpigmentadas aveludadas em áreas intertriginosas, associadas à insulinoresistência causada pela obesidade e pelo antagonismo do cortisol à insulina ocorrem com frequência na região axilar e em torno do pescoço (14). (Figura 2)



Figura 2: Acantoses Nigrícanas axilar.

**Hipertricose, Alopecia e Acne:** mulheres com HC apresentam sinais de hiperandrogenismo, pois, a maior fonte de andrógenos nas mulheres são as glândulas adrenais, as quais são estimuladas pelo ACTH. O cortisol não possui atividade androgênica. Sinais de hiperandrogenismo são mais comuns em mulheres com carcinoma adrenal, pois estes tumores secretam uma grande quantidade de precursores androgênicos e testosterona. Ocorre aumento da pilificação principalmente acima do lábio inferior e no queixo. O escalpe torna-se mais fino e pode ocorrer alopecia, principalmente temporal. A pele torna-se mais oleosa e propensa a acne, principalmente na face, pescoço e ombros (1,5). A acne está associada ao uso prolongado de corticosteróides mesmo em pequenas doses.

**Neoplasias de pele:** tumores de pele, com exceção do melanoma, podem ser mais frequentes em pacientes que usam corticóides via oral. O risco de carcinoma espinocelular e basocelular mostrou-se aumentado em usuários de glicocorticóides orais comparado com o grupo controle nos estudos *Karagas* e *cols* e *Sorensen* e *cols* (10, 15, 16).

### Tratamento hiper cortisolismo e atenuação dos efeitos colaterais

O tratamento da síndrome de *Cushing* está direcionado para causa da hiper cortisolemia. Exérese do tumor de hipófise, adrenal ou ectópico deve ser realizada. Ocasionalmente, pode ser necessário uso de radioterapia, quimioterapia ou drogas que bloqueiem a síntese de esteróides, como cetoconazol (13).

Nos casos de administração exógena, recomenda-se o emprego dos glicocorticóides pelo menor tempo possível, em dias alternados para prevenir efeitos colaterais em indivíduos susceptíveis. Este regime reduz, mas não previne a toxicidade esteróide (1,2,12). Doses e tempo de tratamento prolongado produzem efeitos colaterais mais sérios e evidentes. Sempre que possível substituir a terapia sistêmica por outras vias: tópicas, nasal, ocular.

Uma vez curada o HC, todos os sinais clínicos com exceção das estrias, são reversíveis, porém isto pode levar de 2 a 18 meses. Não existem tratamentos com bases científicas para estrias já constituídas e as lesões sofrem involução natural, passando da fase aguda hemorrágica, quando se apresentam purpúricas, para uma fase cicatricial atrófica esbranquiçada. Há relatos de melhora com ácido retinóico, ácido glicólico e laser de 585 nm (17)

### CONCLUSÃO

A maior causa de hiper cortisolismo é devido ao uso externo de corticosteróide. Assim com o corticosteróide farmacológico a hiperprodução endógena seja por adenoma hipofisário, produção ectópica de ACTH ou produção tumoral adrenal de cortisol e rompem o circuito hipotálamo-hipófise-adrenal com alterações no metabolismo protéico, das gorduras e dos hidratos de carbono. Efeitos colaterais de corticosteróides sistêmicos usados para tratamento de doenças reumatológicas assim como dos tópicos usados para tratar patologias cutâneas em grandes doses e por um longo período trazem complicações graves como diabetes, osteoporose, hipertensão arterial, obesidade centrípeta e alterações cutâneas irreversíveis com as estrias. Pesquisas têm investido na procura de novas fórmulas com perfil farmacológico com menor efeito adverso.

### Referências

1. Aikaterini N. Pavlaki, Maria Alexandra Magiakou, George P. Chrousos Glucocorticoid Therapy and Adrenal Suppression Chapter 14 **ADRENAL PHYSIOLOGY AND DISEASES** George Chrousos Endo text.com Acessado em julho 2012
2. VILAR, Lúcio. Et al; **Endocrinologia Clínica**. Quarta edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
3. Joe E.K. Cushing syndrome secondary to topical glucocorticoids **Dermatology Online Journal** 9(4): 16. 2003
4. Goldstein BG, Goldstein AO. General principles of dermatologic therapy and topical corticosteroid use. **UpToDate.com online** 2012.
5. Nieman L.K, Lacroix A., Martin K.A. Epidemiology and clinical manifestations of Cushing's syndrome. **UpToDate.com online** 2012
6. Kirk LF, et al. Cushing's disease: Clinical manifestations and diagnostic evaluation. **Am Fam Physician**. 2000 Sep 1;62(5):1119-1127.
7. Proença de Freitas TH, Ferreira de Souza DA. Corticosteróides sistêmicos na prática dermatológica. Parte I – Principais efeitos adversos. **An Bras Dermatol**. 2007;82(1):63-70.
8. Guedes, E. P.; Moreira, R.O.; Benchimol, A.K. **Endocrinologia**. Editora Rubio, Rio de Janeiro, 2006
9. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome and Pseudo-Cushing's States. **Endocrine Reviews** October 1, 1998 vol. 19 no. 5 647-672
10. Saag, KG, Koehnke, R, Caldwell, JR, et al. Major side effects of systemic glucocorticoids. **Am J Med** 1994; 96:115.
11. Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Génereau T, Tolédano C, Lebbé C, Cabane J. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. **Br J Dermatol**. 2007;157(1):142.
12. Pereira ALC, Bolzani FCB, Stefani M, Charlín R. Uso sistêmico de corticosteróides: revisão da literatura. **Med Cutan Iber Lat Am** 2007;35(1):35-50.
13. Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. **Am J Clin Dermatol**. 2003;4(5):315-31.
14. Owen C, Callen A, Ofori AO. Cutaneous manifestations of internal malignancy. **UpToDate.com online** 2012
15. Sorensen HT, Møller M, Nielsen GL, Baron JA, Olsen JH, Karagas MR. Skin cancers and non-hodgkin lymphoma among users of systemic glucocorticoids: a population-based cohort study. **J Natl Cancer Inst**. 2004;96(9):709.
16. Karagas MR, Cushing GL Jr, Greenberg ER, Mott LA, Spencer SK, Nierenberg DW. Non-melanoma skin cancers and glucocorticoid therapy. **Br J Cancer**. 2001;85(5):683.
17. Margulies P. Adrenal Diseases - Cushing's Syndrome **The Facts You Need To Know**. Disponível em: <http://www.nadf.us/diseases/cushings.htm>. Acesso: Maio 2012

Recebido em: 04-06-2012

Revisado em: 19-06-2012

Aceito em: 27-06-2012

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Anelise Rocha Raymundo

Departamento de Clínica Médica

Rua Augusto Stelfeld, 1908

Bigorrião – Curitiba, PR.

CEP: 80730-150

# QUESTÕES NA PRÁTICA CLÍNICA DO DIABETOLOGISTA

## INFECÇÕES CUTÂNEAS NO DIABETES MELLITUS

### CUTANEOUS INFECCIONS IN DIABETES MELLITUS

LARISSA MONTANHEIRO DOS REIS\*

Descritores : Diabetes, infecções, Lesões cutâneas, Celulite

Key-words: Diabetes, Infeccions, Skin disorders, Cellulite

#### Resumo

É conhecido que o paciente com diabetes é mais susceptível a infecções. Entretanto, apesar de frequentes, determinados tipos de infecções cutâneas nem sempre são familiares ao médico que presta o atendimento a este paciente. Observa-se, porém, uma maior ocorrência de certas infecções cutâneas em pacientes com DM, com curso menos favorável para algumas delas. Experimentalmente, ocorre depressão da atividade dos neutrófilos, menor eficiência da imunidade celular, alteração dos sistemas antioxidantes e menor produção de interleucinas. O conhecimento destas infecções assume maior importância por requererem freqüentemente uma abordagem multidisciplinar envolvendo endocrinologistas, infectologistas, dermatologistas, entre outros. As lesões cutâneas infecciosas são o principal foco desta discussão. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1452-1455.**

#### Abstract

It is well-known that patients with diabetes are more susceptible to infections. Although frequent, specific types of skin infection are not always familiar to the physician providing care to this patient. There are, however, certain infections that are more common in DM, sometimes with a less favorable course than in non-diabetics. Experimentally, DM patients have a depressed neutrophil activity, a less effective cell mediated immunity, altered antioxidant systems and diminished interleukin synthesis. The general knowledge of these infections assumes great importance since they often require a multidisciplinary approach, involving endocrinologists, infectologists, dermatologists, among others. The main focus of the article was the infections cutaneous associated with diabetes mellitus. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1452-1455.**

#### INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* (DM) é uma doença de caráter metabólico que se caracteriza por níveis aumentados de glicose no sangue (1) e que pode associar-se a complicações, disfunção ou insuficiência de diversos órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, cérebro, coração e vasos sanguíneos (2). Os indivíduos portadores de DM tendem a apresentar também infecções mais frequentes e mais graves. As razões para esse aumento incluem anormalidades não completamente definidas da imunidade celular e função dos fagócitos associadas à hiperglicemia de longa evolução (3,4). A hiperglicemia crônica tem influência no aparecimento das complicações por indução da glicação não-enzimática de proteínas. Tais produtos são inicialmente reversíveis, porém, devido à hiperglicemia crônica, algumas proteínas sofrem alterações significantes nas paredes dos vasos, levando ao comprometimento do tecido local. Isso pode ocorrer com as proteínas do endotélio e do colágeno, por exemplo, acarretando em maior suscetibilidade às infecções cutâneas (5). A própria microangiopatia e neuropatia, decorrentes da hiperglicemia crônica, pode permitir ulceração da pele e infecção secundária. (6). O pé com má perfusão sanguínea ou isquêmico propriamente dito é predisposto a infecções se-

veras devido à baixa tensão de oxigênio local. Diminuição da perfusão local, edema e infiltração de neutrófilos e aumento do tempo de cicatrização tornam pequenos traumas abrasivos problemáticos. O exame precoce das extremidades dos diabéticos pode prevenir o pé diabético. Micoses interdigitais, onicomicose, ausência de pulsos, alteração da pele e falta de cuidados do paciente com os pés devem alertar o diabetologista para a prevenção do pé diabético infectado (1,3,4) (figura 1).

As principais lesões cutâneas em pacientes diabéticos serão descritas a seguir:



Fig.1: Pé diabético (foto do acervo do Serviço de Cirurgia vascular do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba)

#### INFECÇÃO PLANTAR

A lesão do pé diabético decorrente da neuropatia e/ou vasculopatia é considerada importante fonte para desenvolvimento de infecção cutânea. A infecção pode ser mono ou polimicrobiana. *Staphylococcus Aureus*, *Staphylococcus epidermiditis* e bastonetes gram negativos perfazem a maioria da flora (7).

A infecção no paciente diabético pode variar de uma simples celulite localizada a uma celulite necrotizante, abcesso profundo ou gangrena e são oriundas de traumas, úlceras e principalmente de lesões interdigitais e /ou peri-ungueais. As infecções leves são causadas por uma ou duas espécies de cocos gram positivos. Já as infecções mais graves tendem a apresentar flora polimicrobiana. (7,9)

Uma alta taxa (cerca de 84 %) de pacientes diabéticos desenvolvem infecção fúngica interdigital (8). Celulite e erisipela podem ter como porta de entrada infecção fúngica interdigital.

Complicações severas podem ocorrer no pé diabético infectado. Um grande número de amputações das extremidades inferiores ocorre anualmente em pessoas diabéticas e estima-

-se que mais da metade delas poderia ser evitada mediante cuidados apropriados com os pés (10). Lembrar que tecido necrosado não responde a antibioticoterapia e que tratamento cirúrgico deverá ser realizado em gangrenas tanto úmidas como mumificadas (7) (Fig. 2,3,4).



Fig. 2: Úlcera plantar em pé diabético (foto do acervo do Serviço de Cirurgia vascular do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba)



Fig. 3: Necrose e infecção secundária em pé diabético (foto do acervo do Serviço de Cirurgia vascular do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba)



Fig. 4: Amputação em pé diabético (foto do acervo do Serviço de Cirurgia vascular do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba)

## CELULITE

Infecção celular da derme e subcutâneo, pode ocorrer em qualquer área do corpo, principalmente em áreas com trauma local. Como porta de entrada pode ocorrer em áreas com lesões fúngicas secundárias. Geralmente são causadas por *estreptococcus* e *estafilococcus*. Estas bactérias fazem parte da flora natural da pele. O diagnóstico é principalmente clínico (calor rubor e dor com edema) e a terapêutica se faz através de antibioticoterapia, de preferência com mecanismo de ação dirigidos a microorganismos gram positivos, tais como penicilinas, cefalosporinas, macrolídeos. *Streptococcus* do grupo A são os patógenos mais comuns e respondem a penicilina e cefalexina. Em casos mais severos deve-se administrar oxacilina (2g EV a cada 4 horas) ou cefazolina (1g EV cada 8 horas). Repouso, elevação das pernas fazem parte do arsenal terapêutico. No caso mais severos, tratamento invasivo com debridamento pode ser preconizado (10,11,12).

## ERISPELA

Forma superficial da celulite, causada na maioria das vezes pelo *estreptococcus*. Geralmente apresenta intenso eritema podendo se associar a comprometimento linfático. Os locais mais comuns são as pernas e face. Sua incidência está aumentada em indivíduos diabéticos (11) (figura 5).



Fig. 5: Erisipela em membro inferior direito de paciente diabética (foto do acervo do Serviço de Cirurgia vascular do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba).

## FASCEÍTE NECROTIZANTE

A fascíte necrotizante, afecção não muito comum em não diabéticos, porém presente em 15% dos pacientes diabéticos. Infecções cirúrgicas e abuso de drogas endovenosas são fatores predisponentes para fascíte necrotizante. O patógeno freqüente é o *streptococcus pyogenes*, no entanto bacteróides como *estafilococcus* e *enterococcus* também podem estar associados, afetando tecidos celulares subcutâneos profundos e a fáscia muscular com necrose extensa da pele e tecido subjacente. *E. coli* e *proteus* comumente estão presentes em culturas destas lesões (1,7,9). No diabetes esta infecção é tipicamente polimicrobiana, contando com um germe anaeróbio e um ou mais aeróbios. Inicia-se com febre, dor local e eritema cutâneo e ao fim de 72 horas adquire cor bronzeada ou violeta surgindo em sua superfície lesões bolhosas que evoluem para necrose tecidual que se não tratada precocemente pode evoluir a choque séptico e óbito do paciente. O tratamento exige início

precoce de antimicrobianos e debridamento cirúrgico agressivo, além de medidas suportivas e, eventualmente, oxigênio hiperbárico (12,13).

### ERITRASMA

O eritrasma é uma infecção bacteriana superficial que tem como agente etiológico o *Corynebacterium minutissimum*, considerada comum em pacientes com DM. Inicia-se com pontos vermelhos acastanhados, pruriginosos em região axilar e inguinal, podendo acometer também região inframamária e espaços interdigitais (14).

### MUCORMICOSE

A mucormicose é causada por fungos oportunistas da ordem *mucorales*, espécie *rhizopus*, em indivíduos imunodeprimidos ou debilitados, principalmente diabéticos, desnutridos ou sob terapia imunossupressora. Pacientes diabéticos são predispostos devido ao decréscimo da atividade fagocitária neutrofílica, associada à acidose e hiperglicemia, as quais desenvolvem excelente meio de cultura ao desenvolvimento da reprodução fúngica. Há três formas de apresentação: cutânea, rinocerebral e sistêmica. A forma cutânea é rara e caracteriza-se pela presença de lesões eritemato-edematosas ou pápulo-nodulares, que se tornam vesico-necróticas ou úlceras. Se não tratada pode evoluir a complicações cerebrais e óbito (15,16).

### HERPES ZOSTER

Herpes zoster é a reativação do vírus varicela-zoster que se desenvolve após infecção primária latente do vírus. Os fatores responsáveis pela reativação são desconhecidos, mas acredita-se ser a disfunção imune um potencial ativador. Relatos indicam maior incidência de varicela-zoster em indivíduos diabéticos o que pode predizer a doença mesmo que ainda não haja seu diagnóstico, portanto, na vigência da infecção, *screening* para DM deve ser realizado (17,18).

### PARONÍQUIA

Paroníquia é a infecção mais comum em diabéticos com inflamação da área periungueal adjacente à unha e borda ungueal. Geralmente tem início por evento traumático (queda de objetos nos pés, batidas etc) A onicomicose é um fator predisponente para a infecção. Antibióticos devem ser direcionados aos patógenos mais comuns da pele. Paroníquias de repetição devem ser tratadas cirurgicamente com remoção da unha. Infecção fúngica deve ser tratada por um período maior com fungicidas como fluconazol. O uso de sinvastatina deverá ser cauteloso nestes pacientes (1,5,19).

### INFECÇÃO DE PELE NO DIABÉTICO O QUE É IMPORTANTE RELEMBRAR (20,21,22,23,24,25)

- Diabéticos tipo 2 apresentam manifestações crônicas tipo macro ou microangiopatia no ato diagnóstico, portanto é necessário o exame dos pés do diabético na primeira consulta.
- Hipohidrose (leva a fissuras na pele que podem infectar), diminuição da pilificação e pequenas lesões podem passar despercebidas para o paciente e já significam lesões decorrentes de neuropatia periférica e/ou autonômica .
- Pacientes em uso de metformina podem ter deficiência de vitamina B12, com queixas que podem levar a um diagnóstico errôneo de neuropatia e confundir em relação à etiologia das lesões de pele.
- Fumo e diabetes: sinal vermelho para lesão arterial de membros inferiores.
- Lesões pequenas e disseminadas podem, principalmente no diabético tipo1 jovem, significar auto agressão.
- 23% dos pacientes diabéticos com infecção por *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) têm lesões de

longa duração, internamento por muitos dias ou são renais crônicos. Na grande maioria a infecção por MRSA não é diferente da população em geral. Hospitalização com isolamento deve ser adotado.

- Em lesões de longa duração, dosar albumina. Desnutrição pode ser um fator concorrente. O patógeno responsável na grande maioria das vezes é o *Pseudomonas*.
- Neuropatia autonômica leva a alteração da unidade pilosebácea, ressecamento da pele com *shunts* arteriovenosos do subcutâneo e da derme.
- Secreção de lesões causadas por *Staphylococcus* usualmente não têm odor e são amareladas como creme, por *Streptococcus* também são inodoras e leitosas, por *Proteus* têm odor de uréia, por *Pseudomonas* são verdes com odor pútrido de fruta e por gram-negativos são tipicamente claras.
- Após de uma infecção de partes moles de aparência inocente pode estar uma osteomielite.
- Ao iniciar a antibioticoterapia considerar a realização de provas de função renal.
- Realizar radiografia de partes moles quando se suspeita de crepitação; ultrassonografia na avaliação de abscessos.
- Nunca esperar pela leucocitose nestes pacientes para diagnóstico de infecção.
- Ao colher material para cultura, desprezar material de superfície pela contaminação.
- Nunca ocluir quando a lesão for limpa.
- Agentes como polvidine, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e clorhexedine são bactericidas, mas destroem tecido sadio e devem ser evitados diante de gangrena ou grande quantidade de tecido necrosado na lesão.
- Sulfadiazina de prata é um ótimo agente tópico, controla gram positivos e negativos sem agredir o tecido sadio.
- Pacientes alérgicos a penicilina respondem bem à clindamicina associada à quinolona.

### CONCLUSÃO

Os pacientes diabéticos são mais suscetíveis a dermatoses por vezes infrequentes em não-diabéticos e por isso nem sempre familiares ao médico que presta assistência a esses pacientes. Algumas dessas doenças necessitam de diagnóstico rápido e tratamento imediato para que sejam evitadas complicações ocasionalmente graves ou mesmo fatais.

### Referências

1. Fry DE, Marek JM, Langsfeld M. Nonoperative Management of Lower Extremity Arterial Disease, Part 1: Infections in the Ischemic Lower Extremity. *Surg Clin North Am*. 1998;78:466
2. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002; 1:16-26
3. Fauci AS, Kasper DL, Longo D, et al. Diabetes Mellitus. Em Harrison Medicina Interna. McGraw-Hill. 2003; 333 (2) 2240-3
4. Sibbald RG. The skin and diabetes mellitus. *Int J Dermatol*. 1984; 23:567.
5. N T Foss, D P Polon, M H Takada, M C Foss-Freitas e M C Foss. Dermatoses em pacientes com Diabetes Mellitus. *Rev Saúde Pública*. 2005; 39 (4): 677-82 .
6. T. Benfield & J. S. Jensen & B. G. Nordestgaard. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia* 2007;50:549-554.
7. Routh HB, Bhowmik KR, Parish LC, Bhowmik NK. Infecção do pé diabético avaliar o pé diabético em toda a consulta se faz medida eficiente para detecção precoce de possível desenvolvimento de infecção associada ao pé diabético. *An bras Dermatol*. 1996; 71:243-9
8. A. Johansson, A. Ljungh, J. Apelqvist Open study on the topical treatment of interdigital fungal infections in diabetic patients. *Journal of wound care*. 2009; 18 (11): 470-73
9. Foot care. **American Diabetes Association Web site**. Disponível em [www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications/foot-care](http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications/foot-care).

- html. Acessado em 21 jul 2012.
10. Minelli L, Nonino AB, Salmazo JC, Neme L, Marcondes M. Diabetes Mellitus e afecções cutâneas. **An Bras Dermatol**. 2003;78 (6):735-47.
  11. Stulberg DL, Penrod MA, Richard A, Blatny RA. Common bacterial Skin infeccion. **American Family Physician**. 2002; 66(1):119-24.
  12. Veronesi R, Focaccia R. Infecções bacterianas . Em Veronesi, Tratado de Infectologia. **Atheneu** 2004; 45 (1) : 605-7.
  13. Rocha LL, Baggio CH, Cunha CA, Niclewicz EA, Leita AS, ET al. Aspectos Relevantes da Interface Entre Diabetes Mellitus e Infecção. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002; 46 (3) 221-9 .
  14. Ferri FF, Studdiford JS, Tully A. Eritrasma. Em Ferri Dermatologia Básica. **Dilivros** 2011;55:136-9.
  15. Sampaio, SAP, Rivitti EA. Mucormicose. Em Sampaio Rivitti Dermatologia. **Artes Médicas** 2007 ; 44:747-8
  16. Mucormycosis. Disponível em: <http://www.wellness.com/reference/allergies/mucormycosis>. Acessado em 21 jul 2012 .
  17. Nassaji-zavareh M, Taheri R , Ghorbani R, Aminian R. Undiagnosed diabetes mellitus in patients with herpes zoster. **Indian J Dermatol**. 2008; 53:119-21.
  18. Mandal BK. Herpes zoster in the immunocompromized populations. **Indian J Dermatol** 2006; 51:235-43.
  19. Habif TP. Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy. 3rd ed. **Mosby-Year Book**; 1995:763
  20. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. **N Engl J Med**. 1999; 341(25):1906-12.
  21. Cunha BA. Antibiotic selection for diabetic foot infections: a review. **J Foot Ankle Surg**. 2000; 39(4):253-7
  22. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. **Clin Microbiol Rev**. 2001; 14(2):244-69. [
  23. Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. **Diabetes Metab Res Rev**. 2012;28 Suppl 1:163-78.
  24. Struk DW, Munk PL, Lee MJ, et al. Imaging of soft tissue infections. **Radiol Clin North Am**. 2001;39(2):277-303.
  25. Day MR, Armstrong DG. Factors associated with methicillin resistance in diabetic foot infections. **J Foot Ankle Surg**. 1997; 36(4):322-5

Recebido em: 06-06-2012

Revisado em: 14-06-2012

Aceito em: 26-06-2012

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Larissa Montanheiro dos Reis

Alameda Augusto Stelfed, 1908

Bigorrião - Curitiba - PR

CEP: 80.730-150

# ARTIGO ORIGINAL

## A INÉRCIA CLÍNICA NO TRATAMENTO DO *DIABETES MELLITUS*: PERSPECTIVA DOS MÉDICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE *CLINICAL INERTIA IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS: PRIMARY HEALTH CARE DOCTORS' PERSPECTIVE*

LEANDRO ARTHUR DIEHL<sup>1</sup>  
RAQUEL CRISTINA GUAPO ROCHA<sup>2</sup>  
ROBERTO ZONATO ESTEVES<sup>3</sup>  
PEDRO ALEJANDRO GORDAN<sup>4</sup>  
MARIA LÚCIA SILVA GERMANO JORGE<sup>5</sup>

Descritores: Diabetes mellitus, Cuidados de saúde, Educação médica  
Keywords: Diabetes mellitus; Health care, Medical education

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar dificuldades dos médicos da atenção primária à saúde (APS), em Londrina, PR, no tratamento do diabetes mellitus (DM). **Material e Métodos:** Um questionário impresso foi enviado aos médicos que atendem pacientes com DM na APS, contendo perguntas sobre a qualidade do atendimento, dificuldades e inseguranças dos médicos, obstáculos, e sugestões para melhoria. **Resultados:** Dos 47 participantes, 85% disseram estar preparados para tratar "a maioria dos casos" de DM, mas 87% relataram ao menos uma dificuldade ou insegurança, e 81% referiram dificuldades com o uso de insulina. Mais de 1/3 dos clínicos não prescreveria insulina a um paciente com 2 antidiabéticos orais e mau controle. Má adesão do paciente e problemas estruturais do sistema de saúde também foram citados pela maioria. Investimentos em infraestrutura e pessoal, educação dos pacientes, e educação dos profissionais foram sugeridas para melhoria. **Conclusão:** Importantes lacunas de conhecimento foram observadas, especialmente sobre insulina, demandando educação em serviço, possivelmente com o uso de novas tecnologias de comunicação e informação. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1456-1461.**

### Abstract

**Objectives:** The objective was to assess primary care physicians' difficulties regarding diabetes mellitus (DM) treatment in Londrina, PR. **Material and Methods:** A printed questionnaire was sent to primary care physicians who treat DM patients, with questions on quality of treatment, physicians' difficulties and insecurities, barriers, and suggestions for improvement. **Results:** 85% from 47 respondents affirmed to be prepared to treat "most cases" of DM, but 87% reported at least one difficulty or insecurity, and 81% reported difficulties with insulin. Over 1/3 of the physicians would not prescribe insulin to a patient with 2 oral drugs and poor glycemic control. Patients' non-adherence and problems related to the health system were also indicated by most participants. Investments on infrastructure and human resources, patients' education, and professionals' education were suggested for improvement. **Conclusion:** Important knowledge gaps were identified, specially on insulin use, which should be addressed by educational activities, possibly with the use of new information and communication technologies. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1456-1461.**

### INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é um importante problema de

saúde pública, cuja prevalência vem aumentando ao longo das últimas décadas, atingindo proporções epidêmicas em todo o mundo, inclusive no Brasil (1). Em nosso país, apenas 26% da população tem acesso à saúde privada (2), portanto a maioria dos pacientes com DM é tratada na rede pública do Sistema Único de Saúde (SUS), geralmente no nível da Atenção Primária à Saúde (APS). Nesse nível, geralmente o tratamento é conduzido por médicos não especialistas em DM, a exemplo do que ocorre em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, onde mais de 80% dos pacientes com DM são tratados por clínicos gerais (3). Infelizmente, vários estudos mostram que uma significativa parcela dos clínicos gerais não está preparada para tratar DM adequadamente (4,5,6), o que se reflete na subutilização de medicamentos orais (7) e de insulina (4), e na baixa frequência de bom controle glicêmico. Um estudo brasileiro observou que apenas 24% dos pacientes com diabetes tipo 2 (DM2), eram submetidos a tratamento efetivo (8,9).

A relutância do profissional de saúde em avançar nas etapas do tratamento, mesmo quando a terapêutica em uso se mostra insuficiente, é conhecida como inércia clínica, e é provavelmente um dos maiores fatores por trás do mau controle glicêmico observado na maioria dos pacientes com DM (10). A *inércia clínica* pode ter várias causas, mas um fator importante é a falta de conhecimento e/ou segurança do clínico em iniciar terapêuticas mais avançadas (principalmente insulina), já observada em várias casuísticas (4, 11, 12).

### OBJETIVO

Analisar as principais dificuldades e obstáculos percebidos pelos médicos da Atenção Primária à Saúde (APS) no município de Londrina, PR, em relação ao tratamento do diabetes mellitus (DM), e suas sugestões para enfrentamento desses problemas.

### MATERIAL E MÉTODOS

Um questionário impresso, contendo questões de múltipla escolha e questões de resposta livre (texto), foi criado pelos autores.

Na primeira parte do questionário, foram coletados dados pessoais sobre o médico participante (resposta opcional), seu preparo para o atendimento a diabéticos e sobre a importância do DM na APS. A próxima etapa do questionário se referia ao conhecimento do médico em relação às diversas etapas da avaliação, tratamento, medicações e complicações do DM. Confrontado com casos objetivos, o participante da pesquisa

<sup>1</sup>Universidade Estadual de Londrina (UEL), Faculdades Pequeno Príncipe (FPP)

<sup>2</sup>Autorarquia Municipal de Saúde (ASMS), Prefeitura Municipal de Londrina

<sup>3</sup>Universidade Estadual de Maringá (UEM)

<sup>4</sup>Universidade Estadual de Londrina (UEL)

<sup>5</sup>Faculdades Pequeno Príncipe (FPP)

E-mail: drgaucho@yahoo.com

foi questionado sobre suas condutas relativas ao uso de insulina e encaminhamento ao endocrinologista. A percepção do médico sobre a qualidade do atendimento e suas dificuldades, nas Unidades Básicas de Saúde, também foi analisada.

Finalmente, o participante deveria indicar se percebia a necessidade de atividades de educação em serviço, sobre qual assunto e usando qual formato, e se tinha algum comentário final a fazer sobre o manejo de DM na APS (estas últimas perguntas tinham resposta livre, em campo de texto).

O questionário foi encaminhado a todos os médicos diretamente envolvidos no atendimento a pacientes com DM no nível da APS no município de Londrina (um universo de 87 médicos, atuantes em Equipes de Saúde da Família [ESFs] ou como clínicos plantonistas), no mês de março/2012.

Os dados foram tabulados em planilha do Microsoft Excel 2007 (Microsoft, Redmont, WA) e depois analisados usando software estatístico Epi-Info 3.3.2 for Windows (CDC, Atlanta, GA). As respostas às questões de texto livre foram cuidadosamente lidas pelos autores, que identificaram as idéias centrais e tabularam suas frequências na mesma planilha Excel.

A participação dos médicos foi voluntária, e todos os participantes assinaram um termo de consentimento informado, conforme normas da Resolução MS 196/96. O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da

instituição (CEP/UEL), conforme parecer número 051/2011.

## RESULTADOS

Dos 87 profissionais médicos convidados, 47 concordaram em responder ao questionário. Os participantes tinham, em média, 15 anos de formados (variando de 1 a 38); 13 disseram ter menos de 10 anos de formados, e 25, 10 anos ou mais. Em relação à residência médica, 21 não fizeram, 6 não informaram se haviam feito, e 20 fizeram residência (8 em Clínica Médica e/ou especialidade clínica; 3 em Cirurgia e/ou especialidade cirúrgica; 2 em Pediatria; 2 em Medicina Preventiva e Social).

A grande maioria dos participantes (85%) referiu que sentia estar bem preparada para avaliar e tratar adequadamente "a maioria dos casos" de DM na APS; 6% informaram estar preparados para tratar "todos os casos" e 8% se sentem preparados para tratar "apenas os casos mais simples".

A Tabela 1 mostra a percepção dos participantes sobre seu conhecimento e segurança em relação a vários aspectos do tratamento do DM. É importante notar que, de uma maneira geral, 87% dos participantes referiram ao menos uma dificuldade ou insegurança com relação ao manejo de pacientes com DM, e 81% referiram ao menos uma dificuldade ou insegurança com relação ao manejo de insulina.

**Tabela 1:** Autopercepção dos médicos da Atenção Primária à Saúde quanto ao seu nível de conhecimento e segurança em relação aos vários aspectos do manejo do *diabetes mellitus*. Londrina, 2012

Aspecto	Sei e estou seguro na maioria dos casos	Sei e estou seguro nos casos mais simples	Sei, mas não me sinto seguro
1) Diagnóstico de DM	43 (92%)	2 (4%)	2 (4%)
2) Orientação de MEV	41 (87%)	5 (11%)	1 (2%)
3) Escolha/início de ADOs	39 (83%)	8 (17%)	0
4) Ajuste dos ADOs	33 (70%)	14 (30%)	0
5) Pedir exames de controle	43 (92%)	4 (8%)	0
6) Reconhecer necessidade de insulina	36 (77%)	11 (23%)	0
7) Iniciar insulina	29 (63%)	15 (33%)	2 (4%)
8) Orientar uso de insulina *	21 (45%)	12 (25%)	12 (25%)
9) Orientar AMGC	29 (62%)	12 (25%)	6 (13%)
10) Ajustar insulina #	13 (28%)	29 (63%)	3 (7%)
11) Reconhecer e tratar hipoglicemias	28 (61%)	14 (30%)	4 (8%)
12) Orientar prevenção de hipoglicemias	37 (79%)	8 (17%)	2 (4%)
13) Rastrear complicações do DM	28 (60%)	17 (36%)	2 (4%)
14) Examinar o pé do paciente com DM #	24 (51%)	10 (21%)	12 (25%)

\* 2 participantes (4%) afirmaram que essa tarefa "não era sua função".

# 1 participante (2%) afirmou que "não sabia e não estava seguro" sobre essa tarefa.

Abreviações: DM = diabetes mellitus; MEV = mudanças de estilo de vida; ADOs = antidiabéticos orais; AMGC = automonitorização da glicemia capilar.

A Tabela 2 expõe as condutas escolhidas diante de um paciente em uso de duas ou mais drogas orais em doses efetivas, mas com glicemia ainda acima da meta - uma situação com clara indicação de início de insulina, de acordo com as atuais diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (1). Quando somadas as alternativas que, de alguma forma, indicavam o início do uso de insulina, observou-se que 64% dos participantes apontaram a insulinização como a conduta "mais correta", enquanto 62% informaram que essa é sua conduta "mais frequente" nessa situação; ou seja, cerca de um terço dos participantes não prescreveria insulina numa

situação com clara indicação para início de insulino terapia.

Os principais motivos indicados para encaminhamento de pacientes com DM ao endocrinologista foram: diabetes tipo 1 com mau controle (83%), insuficiência renal grave (70%), complicações crônicas do DM (70%) e usuário de insulina com hipoglicemias frequentes (47%). Cerca de 1/6 dos participantes encaminharia pacientes "em uso de drogas orais apenas, com mau controle", e 11% encaminhariam "para iniciar o uso de insulina".

A Tabela 3 apresenta os principais obstáculos, citados pelos participantes, encontrados no tratamento do DM na APS.

**Tabela 2:** Respostas dos médicos da Atenção Primária à Saúde às perguntas sobre um paciente com *diabetes mellitus* mal controlado, apesar do uso de duas ou mais drogas orais em doses efetivas. Londrina, 2012

Respostas	O que você acha que é o mais correto a fazer?	O que você costuma fazer com mais frequência?
Associar insulina	29 (62%)	28 (61%)
Reforçar dieta e exercício	31 (66%)	27 (57%)
Reforçar adesão aos ADOs	25 (53%)	22 (47%)
Encaminhar ao endocrinologista	5 (11%)	7 (15%)
Outras	5 (11%)	4 (8%)
Manter conduta e repetir exames em alguns meses	1 (2%)	2 (4%)
Associar outro ADO	0	2 (4%)

Obs.: A soma das frequências das respostas é superior a 100% porque os médicos puderam dar mais de uma resposta a essa pergunta.

Abreviações: ADOs = antidiabéticos orais.

Os obstáculos mais frequentes foram relacionados à adesão do paciente: 79% dos médicos pesquisados informaram que uma das maiores dificuldades é "convencer o paciente a mudar seus hábitos de vida"; enquanto 38% citaram "convencer

o paciente a usar insulina" e 19% citaram "convencer o paciente a usar hipoglicemiantes orais corretamente". Problemas relacionados à estrutura do sistema de saúde também foram indicados por 70% dos participantes (Tabela 3).

**Tabela 3:** Maiores dificuldades relatadas pelos médicos da Atenção Primária à Saúde no manejo do *diabetes mellitus*. Londrina, 2012

Dificuldades Gerais no Manejo do Paciente com DM	%
Convencer o paciente a mudar hábitos	79%
Convencer o paciente a usar insulina	38%
Falta de conhecimento sobre ADOs mais novos	30%
Dificuldade de acesso a ADOs mais novos	30%
Dificuldade em agendar consultas de retorno	23%
Convencer o paciente a usar ADOs corretamente	19%
Falta de tempo para orientar o tratamento	17%
Falta de apoio de outros profissionais da equipe	8%
Dificuldade de obter exames de controle	8%
Dificuldade em obter exames de glicemia capilar	8%
<b>Dificuldades Específicas sobre o Manejo de Insulina</b>	<b>%</b>
Dificuldades inerentes ao paciente (medo etc.)	72%
Falta de fitas reagentes para glicemia capilar	26%
Falta de segurança do médico	17%
Falta de tempo para orientar o paciente	15%
Outras	8%
Falta de insumos para aplicação de insulina	4%
Insulinas da UBS são inadequadas/ineficazes	2%
Falta de apoio dos demais profissionais da UBS	2%
Falta de conhecimento do médico	0

Obs.: A soma das frequências das respostas é superior a 100% porque os médicos puderam dar mais de uma resposta a essa pergunta.

Abreviações: DM = *diabetes mellitus*; ADOs = antidiabéticos orais; UBS = Unidade Básicas de Saúde.

Quanto às medidas sugeridas para melhorar o atendimento aos pacientes com DM na APS, a mais citada foi a implementação do atendimento multidisciplinar (30%), com a inclusão de nutricionistas e educadores físicos e o envolvimento dos demais profissionais de saúde no cuidado ao paciente. Outras sugestões foram: priorizar as consultas dos pacientes com DM com mais tempo para consulta e/ou mais vagas (19%); educação dos profissionais de saúde (15%); maior disponibilidade de exames para rastreamento de complicações crônicas do DM (15%); educação/conscientização dos pacientes (13%); disponibilizar antidiabéticos orais "mais modernos"

(13%); facilitar acesso a fitas reagentes e glicosímetros para automonitorização da glicemia capilar (11%); contratação de mais médicos e/ou profissionais de enfermagem (8%), e a formação de "grupos" de diabéticos (8%).

Na Tabela 4, estão expostos quais os tópicos em que os participantes desejam atividades de educação sobre DM. Manejo de insulina foi a demanda educacional mais citada pelos participantes, que solicitaram, especificamente, treinamento sobre os seguintes tópicos: uso de esquemas de insulina NPH e regular (51%), uso de "novas" insulinas: de ação prolongada e ultrarrápidas (6%), tratamento inicial do

DM1 (4%), e "como iniciar insulina" (2%). As modalidades de educação preferidas pelos participantes foram: cursos com especialistas (preferidos por 2/3 dos médicos) e discussões de casos clínicos (sugeridas pela metade). Apostilas,

manuais ou "protocolos" impressos (36%), e simulações (23%) também foram citados. Um dos participantes sugeriu um curso à distância, usando a web, como forma ideal de educação em serviço.

**Tabela 4:** Demandas de treinamento/educação continuada identificadas pelos médicos participantes, com relação ao tratamento do DM na APS

Assuntos sugeridos para treinamento/educação	Frequência
Manejo de insulina	30 (67%)
Esquemas de insulina NPH/regular	24 (51%)
Outras insulinas - quando e como usar	3 (6%)
Tratamento inicial de DM1	2 (4%)
Como iniciar insulina	1 (2%)
Manejo de ADOs	16 (36%)
Novos ADOs - quando e como usar	12 (25%)
Revisão sobre ADOs	4 (8%)
"Atualização"/"Educação continuada"	8 (17%)
Complicações crônicas do DM	7 (15%)
Pé diabético: exame, manejo	3 (6%)
Complicações agudas do DM: hipo e hiperglicemia	2 (4%)
Maneiras de melhorar a adesão do paciente	2 (4%)
Diagnóstico de DM	1 (2%)
Monitorização de glicemia capilar	1 (2%)
Manejo do paciente DM com insuficiência renal	1 (2%)
Integração do cuidado em equipe multidisciplinar	1 (2%)

Obs.: A soma das frequências das respostas é superior a 100% porque os médicos puderam dar mais de uma resposta a essa pergunta.

Abreviações: DM = *diabetes mellitus*; ADOs = antidiabéticos orais.

## DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que os médicos pertencentes às equipes de Saúde da Família do município de Londrina, PR, com grande frequência, deixariam de indicar o uso de insulina em pacientes cronicamente hiperglicêmicos em uso de 2 ou mais hipoglicemiantes orais.

Embora a maioria dos médicos neste estudo tenha inicialmente afirmado não ter dificuldades para diagnosticar ou prescrever o tratamento inicial do DM, é interessante observar que mais de 80% deles tenham posteriormente referido dificuldades em tarefas mais complexas, que deveriam ser da alçada do clínico geral, principalmente: iniciar, acompanhar ou ajustar insulina (Tabela 1), o que demonstra que a falta de conhecimento e/ou de experiência sobre insulino terapia o que poderia estar contribuindo para a inércia clínica. Déficits de conhecimento ou insegurança relacionados ao manejo de insulina em pacientes com DM são um fenômeno comum entre médicos não especialistas (11,12). Um estudo realizado entre clínicos gerais nos Estados Unidos mostrou que 66% desses profissionais julgaram que a prescrição de insulina é um dos aspectos mais difíceis do tratamento do DM (4). O estudo DAWN observou que a "resistência à terapia insulínica" é comum tanto entre pacientes quanto entre médicos: 55% dos clínicos gerais entrevistados nesse grande levantamento

internacional informaram que atrasam o início da insulina "até que seja absolutamente necessária" (13), uma postura em nítido desacordo com as diretrizes atuais, que recomendam insulinização oportuna, sempre no DM1 e em qualquer tempo no DM2, a partir do momento em que as drogas orais não são suficientes para garantir o bom controle glicêmico (1).

Além disso, cerca de um quarto dos médicos entrevistados neste estudo prefere postergar a tarefa de iniciar a terapia com insulina, ou delegá-la, como demonstrado pelos motivos indicados de encaminhamento ao endocrinologista.

É importante frisar que, além de fatores relacionados ao próprio profissional de saúde (deficiências de conhecimento, habilidades, e atitudes procrastinadoras), fatores associados ao próprio paciente diabético, bem como fatores relacionados à estrutura do sistema de saúde, também contribuem para a inércia clínica.

A má adesão do paciente aos hábitos de vida, uso de drogas orais ou insulina foi um fator citado pela maioria dos participantes deste estudo. A falta de adesão do paciente é um problema já observado em vários outros estudos; em uma cidade gaúcha, por exemplo, menos de 1/3 dos pacientes com DM atendidos na APS seguia a dieta prescrita, e somente 1/5 fazia exercícios físicos regularmente (14). Outro estudo, realizado em Fortaleza, usando medidas objetivas de adesão

farmacológica, mostrou que 71 a 86% dos pacientes com DM seguidos na APS eram considerados não aderentes aos anti-diabéticos orais (15). Características conhecidas do sistema de atendimento médico atual colaboram para perpetuar esse quadro, tais como a falta de outros profissionais de saúde para compor equipes multidisciplinares, e o foco no atendimento a condições agudas, levando a grande demanda por consultas de urgência, restringindo o tempo disponível para cada atendimento e impossibilitando um trabalho adequado de educação e orientação do paciente. (16)

Por sua vez, os problemas relacionados à estrutura do atendimento médico, citados por 70% dos médicos de Londrina, incluíram: consultas muito rápidas, falta de vagas para retorno, e falta de equipes multidisciplinares e do apoio de outros profissionais de saúde (Tabela 3), os quais corresponderam às sugestões mais frequentes dos médicos para melhoria do atendimento ao paciente diabético na APS.

De todas as medidas sugeridas para melhoria do atendimento, no entanto, a educação em serviço, citada por 15% dos participantes deste estudo, é provavelmente a de maior custo-efetividade, pois exige consideravelmente menos investimento (financeiro, pessoal) do que as demais medidas citadas, e pode gerar significativa melhora nas atitudes (17), e, possivelmente, na prática dos profissionais de saúde (18). Insulinoterapia foi a demanda educacional mais comum citada pelos médicos de Londrina, refletindo suas dificuldades com o tema. Quanto à modalidade de educação, embora a maioria dos participantes tenha preferido atividades tradicionais (palestras de especialistas e discussões de casos clínicos), sabe-se que há limitações para a participação dos profissionais médicos nesse tipo de atividades, principalmente por falta de tempo, dada sua grande demanda de trabalho.

Novas tecnologias de informação e comunicação, possibilitando a realização de aulas e discussão de casos à distância ou outras formas de ensino, podem ser recursos valiosos para facilitar o acesso desses profissionais à educação em serviço. Outras modalidades que vêm despertando cada vez mais interesse são: simuladores *online* para ensinar clínicos gerais a manejar insulina (19), e *serious games* computadorizados para a mesma finalidade (20). As vantagens dessas novas abordagens educacionais vão permitir que o profissional aprenda sozinho, no seu próprio ritmo e em horário flexível, nas suas horas vagas; e como podem ser disponibilizadas na *web*, podem ser ótimas opções para educação em serviço em larga escala, com custo relativamente acessível. A tendência atual para uso de simuladores e *games* para educação em serviço dos profissionais de saúde sobre DM pode ser ilustrada pelo recente lançamento, pela *American Diabetes Association* (ADA), de um simulador para ensino de médicos sobre aspectos-chave do tratamento de DM, disponível na *web*, no endereço: <http://therasim.net/ada01/login.php> (21)

## CONCLUSÕES

Esta pesquisa demonstrou que há importantes lacunas de conhecimento ou de experiência dos médicos generalistas da APS com relação ao tratamento do DM, especialmente com relação ao manejo de insulina, o que pode contribuir para a inércia clínica e a falha em atingir as metas recomendadas de controle glicêmico. Além disso, vários problemas estruturais do sistema de saúde e limitações culturais/educativas dos pacientes foram relatados como relevantes obstáculos ao manejo do DM na APS.

Possíveis soluções incluem, além de investimentos para melhorar estrutura de atendimento na APS e campanhas de educação e conscientização para melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento, atividades de educação em serviço para melhor capacitação dos profissionais de saúde no atendimento ao paciente com DM, uma abordagem provavelmente mais custo-efetiva que as anteriores, especialmente com o

uso de novas tecnologias de informação e comunicação, tais como: simuladores e games.

## Referências

1. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2011**. Jardim Londrina, SP: AC Farmacêutica Ltda., 2011. 340p.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - Um panorama da saúde no Brasil: acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde - 2008**. Rio de Janeiro: IBGE, 2008.
3. DeWitt D.E., Hirsch I.B. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. **JAMA** 2003; 289: 2254-64.
4. Hayes R.P., Fitzgerald J.T., Jacober S.J. Primary care physician beliefs about insulin initiation in patients with type 2 diabetes. **Int J Clin Pract** 2008; 62: 860-8.
5. Larne A.C., Pugh J.A.. Attitudes of primary care providers toward diabetes - barriers to guideline implementation. **Diabetes Care** 1998; 21: 1391-6.
6. Funari L.A., Péron G., Senhorini Jr S., Esteves R.Z. Visão do médico de família quanto ao diabetes mellitus. In: **II Congresso Paranaense de Clínica Médica**, 2002, Curitiba, 2002.
7. Guidoni C.M., Borges A.P.S., Freitas O., Pereira L.R.L. Prescription patterns for diabetes mellitus and therapeutic implications: a population-based analysis. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2012; 56: 120-7.
8. Mendes A.B.V., Fittipaldi J.A.S., Neves R.C.S., Chacra A.R., Moreira E.D. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. **Acta Diabetologica** 2010; 47: 137-45.
9. Peyrot M., Rubin R.R., Khunti K. Addressing barriers to initiation of insulin in patients with type 2 diabetes. **Primary Care Diabetes** 2010; 4(Suppl.1): S11-S18.
10. Zafar A., Davies M., Azhar A., Khunti K. Clinical inertia in management of T2DM. **Primary Care Diabetes** 2010; 4: 203-7.
11. Derr R.L., Sivanandy M.S., Bronich-Hall L., Rodriguez A. Insulin-related knowledge among health care professionals in internal medicine. **Diabetes Spectrum** 2007; 20: 177-85.
12. Lenz R., Ramírez J., Gac R., Lorca E. Perceived difficulties among primary care physicians for the prescription of insulin for diabetic patients. [Article in Spanish] **Rev Med Chile** 2010; 138: 281-8.
13. Peyrot M., Rubin R.R., Lauritzen T., Skovlund S.E., Snoek F.J., Matthews D.R., Landgraf R., Kleinebreil L., on behalf of the International DAWN Advisory Panel. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. **Diabetes Care** 2005; 28: 2673-9.
14. Araújo R.B., Santos I., Cavaleti M.A., da Costa J.S.D., Béria J.U. Avaliação do cuidado prestado a pacientes diabéticos em nível primário. **Rev Saúde Pública** 1999; 33(1): 24-32.
15. Araújo M.F.M., Freitas R.W.J.F., Fragoso L.V.C., Araújo T.M., Damasceno M.M.C., Zanetti M.L. Cumprimento da terapia com antidiabéticos orais em usuários da atenção primária. **Texto Contexto Enferm** 2011; 20(1): 135-43.
16. Elliott D.J., Robinson E.J., Sanford M., Herrman J.W., Riesenber L.A. Systemic barriers to diabetes management in primary care: a qualitative analysis of Delaware physicians. **American Journal of Medical Quality** 2011; 26(4):284-90.
17. Sharp L.K., Lipsky M.S. The short-term impact of a continuing medical education program on providers' attitudes toward treating diabetes. **Diabetes Care** 1999; 22: 1929-32.
18. Jabbour S. Primary care physicians and insulin initiation: multiple barriers, lack of knowledge or both? **Int J Clin Pract** 2008; 62: 845-7.
19. Tatti P., Lehmann E.D. Utility of the AIDA diabetes simulator as an interactive educational teaching tool for general practitioners (primary care physicians). **Diabetes Technology & Therapeutics** 2001; 3: 133-40.
20. Diehl L.A., Alves J.B., Souza R.M., Gordan P.A., Esteves R.Z., Jorge M.L.S.G. Desenvolvimento de um Serious Game para Capacitação de Médicos no Manejo da Insulina no Tratamento do Diabetes Mellitus In: XVIII Congresso da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2011, Brasília. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2011; 55, S349 - S350

21. American Diabetes Association. Interactive patient simulation. 2010. Último acesso em 18/06/12. Disponível na URL: <http://therasim.net/ada01/login.php>

#### Agradecimentos

Agradecemos aos médicos londrinenses que aceitaram participar do estudo, compartilhando conosco seus valiosos pontos de vista, e à equipe da Autarquia Municipal de Saúde de Londrina, que nos possibilitou a realização deste trabalho. Também agradecemos ao Prof. Dr. Luís Cordoni Jr., que contribuiu para melhorar a redação e apresentação deste trabalho.

Recebido em: 03- 07-2012

Revisado em: 18- 07-2012

Aceito em: 25- 07-2012

Conflitos de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Leandro A. Diehl

Universidade Estadual de Londrina (UEL)

Departamento de Clínica Médica - CCS/UEL

Av. Robert Koch, 60 - Londrina - PR

CEP 86038-350

# ARTIGO ORIGINAL

## ÁCIDO ÚRICO EM ALTERAÇÕES DO METABOLISMO DA GLICOSE: VILÃO OU EXPECTADOR NA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA *URIC ACID IN ALTERATIONS OF GLUCOSE METABOLISM: VILLAIN OR EXPECTATOR IN CORONARY ARTERY DISEASE?*

MARCELO BETTEGA<sup>1</sup>  
ANDRÉ DE CASTRO LINHARES<sup>1</sup>  
DEIZE CALDEIRA<sup>1</sup>  
CÉSAR AUGUSTO BROSKA JÚNIOR<sup>1</sup>  
ANIELE CRISTINE OTT CLEMENTE<sup>1</sup>  
PAULO ROBERTO FERREIRA ROSSI<sup>2</sup>  
MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA<sup>3</sup>

Descritores: Ácido úrico, *Diabetes mellitus*, Doença Arterial Coronariana  
Keywords: Uric Acid, *Diabetes mellitus*, Coronary Artery Disease

### Resumo

**Introdução:** Estudos correlacionando ácido úrico e doença arterial coronariana apresentam resultados inconclusivos. Acha-dos sugerem que o diabetes mellitus tipo 2 possa estar relacionado com hiperuricemia. **Objetivos:** Determinar a relação entre níveis séricos de ácido úrico e extensão e gravidade de doença arterial coronariana. **Material e Métodos:** Estudo prospectivo que correlacionou os níveis de ácido úrico com extensão e gravidade da doença arterial coronariana. Os pacientes foram divididos em diabéticos, hiperglicêmicos e controles. O perfil metabólico utilizado para comparação constituiu-se em idade, sexo, glicemia de admissão, glicemia de jejum, medida da circunferência abdominal, presença de hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, CK-MB atividade, proteína C reativa ultra-sensível e óbito. Para separar os pacientes foram utilizadas medidas de glicemia de admissão e jejum. A doença coronariana foi avaliada por cateterismo cardíaco. **Resultados:** 139 indivíduos foram incluídos no estudo. 40,2% eram hiperglicêmicos, 33,8% diabéticos e 26% controles. Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de ácido úrico, distribuição por sexo, presença de HAS ou dislipidemia, valores de PCR e óbito. Diabéticos apresentaram valores significativamente maiores de CK-MB atividade e circunferência abdominal. Os níveis de ácido úrico não se correlacionaram com extensão ou gravidade da doença coronariana. **Conclusão:** Ácido úrico neste estudo, não se correlacionou com extensão e gravidade da doença arterial coronariana. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1462-1466.**

### Abstract

**Introduction:** Studies correlating uric acid and coronary artery disease are inconclusive. Findings suggest that type 2 diabetes mellitus may be related to hyperuricemia. **Objectives:** To determine the relationship between serum uric acid and the extent and severity of coronary artery disease. **Material and methods:** A prospective study was conducted in order to correlate uric acid levels with extent and severity of coronary artery disease. Patients were divided in diabetics, admission hyperglycemics and controls. The metabolic profile utilized for comparison included age, sex, admission glucose, fasting blood glucose, abdominal circumference measure, presence of systemic arterial hypertension, dyslipidemia, CK-MB activity, ultrasensitive C-reactive protein and death. Patients were divided based in admission glycemia and fasting

blood glucose. The extent and gravity of coronary artery disease was evaluated by cardiac catheterization. **Results:** 139 individuals were included. 40,2% were hyperglycemic, 33,8% diabetics and 26% were controls. No statistically significant difference was observed on uric acid levels, sex, hypertension, dyslipidemia, ultrasensitive C-reactive protein or death. Diabetics presented significantly higher CK-MB activity levels and abdominal circumference values. Uric acid did not correlate with extent and gravity of coronary artery disease. **Conclusion:** Uric acid in this study did not correlate with extent and severity of coronary artery disease. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1462-1466.**

### INTRODUÇÃO

Doenças cardiovasculares e, particularmente, a doença arterial coronariana (DAC), permanecem como as principais causas de morte no mundo (1). Nos últimos anos, foi atingido um progresso notável ao se determinar novos fatores de risco para DAC (2,3).

Desde o começo do século XX, o ácido úrico (AU) vem sendo sugerido como um fator de risco para a doença coronariana (4). Há pelo menos 50 anos, concentrações séricas medianas de AU vêm sendo relatadas em pacientes com DAC comparado a controles (5), e alguns estudos sugerem que a mensuração do AU sérico pode melhorar a predição de eventos relacionados a eventos coronarianos (6).

Entretanto, os estudos epidemiológicos prospectivos têm demonstrado achados inconclusivos e muitos estudos obtêm associação positiva entre AU e DAC apenas na vigência de fatores de confusão (7,8). A interpretação dos dados tem se mostrado desafiante devido à ligação intrínseca entre o AU e fatores de risco importantes para doença cardiovascular como a hipertensão arterial, dislipidemia e as desordens do metabolismo da glicose (9,10).

A cineangiocoronariografia, realizada através de cateterismo cardíaco, estima a magnitude da doença coronária em pacientes com doença confirmada e pode ajudar na elucidação dos mecanismos por trás do crescimento das lesões ateroscleróticas. Estudos que avaliaram o impacto do AU nas características angiográficas e desfecho clínico de pacientes com DAC obtiveram resultados incertos (11).

O objetivo deste estudo foi relacionar AU sérico de pacientes diabéticos, hiperglicêmicos sem diabetes e controles, e a extensão e a severidade da doença arterial coronariana, avaliada através de cateterismo cardíaco.

<sup>1</sup>Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná

<sup>2</sup>Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

<sup>3</sup>Serviço de Endocrinologia e Unidade de Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

E-mail: m.bettega@hotmail.com

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo prospectivo que analisou a relação entre o valor do ácido úrico sérico de pacientes com diferentes níveis glicêmicos admitidos em unidade de terapia intensiva coronariana por síndrome coronariana aguda e a extensão e severidade da doença arterial coronariana, avaliada pela quantidade de artérias com obstrução significativa e obstruções críticas no cateterismo cardíaco.

Os critérios de inclusão para o estudo compreendiam idade igual ou superior a 18 anos, primeiro episódio de síndrome coronariana aguda (SCA), comprovação por eletrocardiograma ou positividade de marcador de necrose miocárdica. O critério de exclusão consistiu em apresentar qualquer doença crônica que não o *diabetes mellitus*.

Os dados foram coletados no prontuário eletrônico da Unidade de Terapia Intensiva Coronariana do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba entre agosto e dezembro de 2010. Todos os pacientes concordaram com a coleta de dados e inclusão no trabalho mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

Os pacientes admitidos no período foram separados em três grupos: diabéticos, hiperglicêmicos na admissão e controles. A separação foi realizada com base nos valores de glicemia de admissão e de jejum durante o internamento. Hiperglicemia de admissão foi considerada como  $\geq 110$  mg/dl e  $\leq 125$  mg/dl. Para o diagnóstico de *diabetes mellitus*, foi utilizado o valor consensual de glicemia de jejum em duas ocasiões igual ou superior a 126 mg/dl.

O grupo de pacientes diabéticos, foi constituído por aqueles com diagnóstico prévio de *diabetes mellitus*, uso prévio de drogas hipoglicemiantes orais ou insulina ou que foram diagnosticados no internamento. Os hiperglicêmicos na admissão foram constituídos por pacientes com glicemia de admissão igual ou superior a 110 mg/dl na ausência de história pessoal de diabetes e sem confirmação diagnóstica posterior de diabetes por meio de glicemias de jejum. O grupo controle apresentou glicemia de admissão inferior a 110 mg/dl e de jejum inferior a 100 mg/dl em todo o internamento.

Os grupos foram comparados entre si, além do ácido úrico sérico, quanto à idade, sexo, glicemia de admissão, glicemia de jejum, medida da circunferência abdominal, presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia, CK-MB atividade, proteína C reativa ultra-sensível (PCR) e óbito no internamento.

O ácido úrico, glicemia de admissão e a PCR foram coletadas no momento da admissão do paciente. O perfil lipídico foi coletado em um período de até 24 horas após a admissão, após 12 horas de jejum. A CK-MB atividade foi coletada no momento da admissão até sua normalização, sendo considerado o valor do pico enzimático como a extensão do evento. A glicemia de jejum foi coletada após 12 horas de jejum, sempre às 7h, durante todo o internamento.

Ácido úrico, glicemia de jejum e lipidograma foram determinados por métodos enzimáticos. A CK-MB atividade e a PCR foram determinadas por métodos imunológicos.

A circunferência abdominal foi medida no meio da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior. Foram considerados alterados valores superiores a 94-102 centímetros para homens e 80-88 centímetros para mulheres, conforme recomendações da última recomendação da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (SM) (12).

O diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM) com

supra desnivelamento de ST, IAM sem supra de ST, angina instável e hipertensão arterial sistêmica (HAS) obedeceram às respectivas diretrizes publicadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) (13,14,15). Para caracterização de dislipidemia foi realizado o lipidograma completo e considerado como dislipidêmico o paciente que apresentasse pelo menos um dos parâmetros a seguir: hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia isoladas, hiperlipidemia mista ou HDL baixo. Os parâmetros diagnósticos de dislipidemia obedeceram à diretriz publicada pela SBC (16).

Para avaliar a extensão e severidade da doença arterial coronariana, foram analisados os laudos de cateterismo cardíaco realizados em pacientes admitidos por SCA com indicação de realização do exame. Uma redução de 50% do lúmen coronariano foi necessária para se considerar como obstrução arterial significativa. O valor de 70% de obstrução do lúmen foi necessário para se considerar como obstrução crítica, conforme recomendações da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (17).

A análise estatística foi realizada com o auxílio do programa *GraphPad Prism 5*. Foram utilizados os testes do Qui-quadrado para variáveis categóricas e teste de correlação linear de *Pearson*.

Para as comparações entre mais de dois grupos, foi utilizada análise de variância (ANOVA) e teste de comparações múltiplas de *Tukey*. Para todas estas comparações, foi considerado um nível de significância de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Dos 186 indivíduos admitidos no período, 7 foram excluídos por possuírem diagnóstico de outra doença crônica e 29 por episódio prévio de síndrome coronariana aguda. O resultado de exames laboratoriais estava incompleto em 11 pacientes, portanto 139 indivíduos satisfaziam os critérios. Destes, 40.2% eram hiperglicêmicos à admissão, 33.8% diabéticos e 26% permaneceram euglicêmicos durante o internamento.

O ácido úrico sérico médio dos diabéticos foi de  $6.39 \pm 2.67$  mg/dl. Os hiperglicêmicos apresentaram média de  $6.14 \pm 1.76$  e os controles,  $6.18 \pm 2.13$ . Não houve diferença significativa entre os grupos ( $p=0,83$ ).

Houve diferença significativa ( $p < 0.05$ ) entre os grupos quanto à glicemia de admissão, de jejum, CK-MB e circunferência abdominal.

A glicemia de jejum dos hiperglicêmicos não diferiu dos diabéticos ( $p=0.219$ ) e controles ( $p=0.202$ ). Apenas os diabéticos apresentaram elevação significativa em relação aos saudáveis ( $p=0.006$ ).

A glicemia de admissão dos hiperglicêmicos foi significativamente mais baixa que dos diabéticos ( $p < 0.001$ ) e mais elevada que dos controles ( $p=0,04$ ).

A extensão do evento isquêmico avaliada pelo pico da CK-MB atividade mostrou níveis significativamente maiores da enzima em hiperglicêmicos e diabéticos em relação aos controles, com valores de  $p=0.02$  e  $p=0.04$  respectivamente. Os hiperglicêmicos e diabéticos não diferiram entre si ( $p=0.981$ ).

A circunferência abdominal foi significativamente maior em diabéticos quando comparados com hiperglicêmicos ( $p=0.007$ ) e controles ( $p < 0.001$ ), porém estes grupos não diferiram entre si ( $p=0.339$ ).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à distribuição por sexo, presença de HAS ou dislipidemia, valores de PCR e óbito. As tabelas 1 e 2, resumem os achados do perfil metabólico cardiovascular.

**Tabela 1-** Perfil Metabólico Cardiovascular

Variáveis	Unidade de Medida	Diabéticos			Hiperglicêmicos			Controles			Valor de p
		Média	Máximo	Mínimo	Média	Máximo	Mínimo	Média	Máximo	Mínimo	
Ácido úrico	mg/dl	6,39	14,6	3,1	6,14	13,1	3,7	6,18	12,5	3,1	0,83
Idade	Anos	63,17	83	40	62,21	81	42	62,3	86	41	0,9
Glicemia de admissão	mg/dl	197,67	484	54	124,78	199	110	91,29	101	80	<0,001
Glicemia de jejum	mg/dl	143,23	214	89	112,47	122	84	88,5	98	75	0,007
Circunferência abdominal	cm	103,32	136	70	95,07	126	68	91,03	121	68	<0,001
CK-MB atividade	µg/L	84,02	851	14	89,02	538	9	30,71	104	7	0,021
PCR-US	mg/L	25,61	206,00	0,11	18,37	149,07	0,25	14,80	100,88	0,06	0,17

**Tabela 2-** Perfil Metabólico Cardiovascular

Variáveis	Unidade de Medida	Diabéticos	Hiperglicêmicos	Controles	Valor de p
<b>Sexo</b>	-				
Masculino	%	33,3	40,0	26,7	
Feminino	%	38,0	35,2	26,8	0,78
<b>Dislipidemia</b>					
Sim	%	48,1	30,8	21,1	
Não	%	28,7	41,7	29,6	0,055
<b>Óbito</b>	-				
Sim	%	50,0	16,7	33,3	
Não	%	34,8	38,7	26,5	0,5793
<b>Pressão Arterial</b>	mmHg				
HAS	%	38,7	34,5	26,9	
Normotensos	%	24,4	48,8	26,8	0,18

A quantidade média de obstruções significativas e críticas foi de 1,18 e 0,97 por paciente, respectivamente.

Não foi encontrada correlação estatisticamente signifi-

cativa entre ácido úrico e obstruções significativas ( $p=0.84$ ), bem como obstruções críticas ( $p=0.75$ ). A tabela 3 resume tal relação.

**Tabela 3-** Relação do ácido úrico com extensão e gravidade da doença arterial coronariana.

Ácido Úrico e Doença Arterial Coronariana				
		Ácido Úrico	Obstruções significativas	Obstruções críticas
Ácido Úrico	Correlação Pearson	1	0,017	0,027
	Valor de p		0,845	0,749
	Quantidade	139	139	139

## DISCUSSÃO

Atualmente estudos mostram uma forte correlação entre hiperuricemia e distúrbios do metabolismo da glicose (disglicemia, intolerância à glicose, resistência à insulina e diabetes tipo 2) (18). Há um enorme corpo de evidências unindo AU com síndrome de resistência à insulina, obesidade, hipertension

and dislipidemia e à síndrome metabólica que une todas estas patologias (19). Um destes estudos comparou indivíduos com índice de massa corporal (IMC) normal, níveis de ácido úrico normais ou alterados e síndrome metabólica (SM). 59% dos indivíduos com AU maior que 10 mg/dl apresentaram características de SM, em contraste com 5,9% dos indivíduos

com AU em níveis normais (19).

A relação do AU com a DAC torna-se ainda mais complexa ao analisar os estudos de *Sui et al.* e *Ryu et al.*, que concluíram que o ácido úrico pode ser um preditor do desenvolvimento de SM, assim como pode estar elevado em pacientes não portadores de SM. Nos pacientes estudados o ácido úrico apresentou íntima relação com resistência insulínica e diabetes e portanto com um maior risco de DAC. Diante de tais evidências os autores concluíram que o AU não poderia ser visto apenas como fenômeno secundário (20,21).

Recentemente a Organização Mundial da Saúde considerou o nível sérico de AU como um componente da SM e especulou se níveis elevados de AU poderiam aumentar o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular em associação com a SM (22).

Devido a estes resultados, muitos estudos sugerem que elevações do AU podem predizer com segurança uma elevação significativa do risco de mortalidade cardiovascular e em geral (23,24). No entanto o conflito da relação entre hiperuricemia e mortalidade por doença cardiovascular não terminou com a divulgação destes estudos (25,26). Autores demonstraram que, quando os demais fatores de risco para DAC foram adicionados à equação, a relação entre AU e DAC tornou-se insignificante (27). Uma pesquisa baseada na população do estudo *National Health Epidemiologic Follow up Study* (NHEFS) com 5926 pacientes, documentou uma relação independente entre os níveis de AU sérico e o risco cardiovascular, que não se manteve entre pacientes com um alto risco cardiovascular estabelecido antes do estudo (28).

Outra grande coorte, o estudo *Framingham* concluiu que o AU não possui um papel causal como fator de risco independente na DAC, apresentado relação devido à associação do AU com outros fatores de risco (29). Portanto, os mecanismos pelos quais o AU pode estar associado com a aterosclerose ainda permanecem incertos (30,31), não estando claro qual o efeito do AU na extensão, gravidade e progressão da doença cardiovascular (31,32,33).

Neste estudo, dividiu-se os pacientes em três grupos conforme a glicemia, sendo um de diabéticos, um de hiperglicêmicos e outro de controles. O objetivo desta divisão foi de esclarecer outro ponto duvidoso na literatura, que seria a variação de ácido úrico em pacientes com diferentes níveis glicêmicos, uma vez que pacientes com glicemia alterada tendem a apresentar níveis séricos de AU elevados (31, 34).

A opção pela divisão em diabéticos e hiperglicêmicos, e não um grupo comum, originou-se da hipótese muito estudada nos últimos 7 anos de que estados pré-diabéticos apresentam risco cardiovascular igual ou maior que indivíduos diabéticos (35). O valor de 110 mg/dl foi utilizado com base em estudos consistentes de *Deedwania et al.* e *Kosiborod et al.* (36,37).

Caso fosse encontrada correlação positiva entre ácido úrico e DAC, poderia ser avaliada a influência da uricemia nos grupos diabéticos ou hiperglicêmicos no momento do evento, ou se a gravidade das lesões se faria presente apenas no grupo com doença estabelecida, como afirmam alguns estudos. Como não foi encontrada diferença entre os grupos nem mesmo constatada influência do ácido úrico na extensão e severidade da DAC, concluímos também que no estudo não houve correlação entre distúrbio do metabolismo da glicose e uricemia.

A ausência de correlação isolada entre AU e extensão e gravidade da DAC avaliada pela coronariografia no presente estudo concordou com outros artigos, como o realizado por *Hashemi et al.*, no qual 240 pacientes foram submetidos à estudo angiográfico, não tendo sido encontrada correlação entre o AU sérico, grau de estenose de vasos ou extensão da doença coronariana (30). *Nunes et al.* também publicaram um artigo com 116 pacientes com DAC diagnosticada

por coronariografia no qual a uricemia não se correlacionou com o grau de lesão visualizado ao cateterismo (38). *Gur et al.* cols., após analisarem 851 pacientes submetidos à angiografia, não observaram associação significativa entre a severidade observada da DAC e o nível sérico de AU (39).

Diferenças na idade, sexo e outras características da população estudada, assim como o tamanho da coorte, a duração do seguimento e o desenho da análise talvez possam explicar a discrepância das conclusões na literatura (40). O grau de ajuste para possíveis variáveis também difere substancialmente entre os estudos observacionais (30). No presente estudo, no entanto, podemos observar que a população estudada mostrou-se homogênea e mesmo assim não foi encontrada relação entre AU e DAC, o que sugere que o fator determinante na maior extensão da aterosclerose coronariana seja a associação de fatores de risco.

Portanto, a relação entre o AU e a DAC continua controversa, devido à obscuridade das interações do metabolismo do AU com a glicemia e a DAC (31,41). Na revisão bibliográfica realizada para este artigo, encontramos poucos estudos que se dedicaram a pesquisar essa relação em coronariopatas e uma pequena parcela destas publicações correlacionaram o AU desses pacientes com os seus achados angiocoronariográficos.

Os mecanismos sugeridos para o envolvimento das concentrações séricas do ácido úrico no processo aterosclerótico são de natureza pró-oxidante, particularmente em concentrações elevadas através de aumento do estresse oxidativo. No entanto estudos têm mostrado que os uratos também têm ação anti-oxidante correlacionado com a longevidade entre os primatas. Por outro lado o ácido úrico correlaciona-se com disfunção endotelial pela indução de efeitos anti-proliferativos no endotélio, diminuição da produção de óxido nítrico, aumento da produção da proteína C reativa. Finalmente a hiperuricemia tem um importante papel na ativação do sistema imune com aumento da produção de citocinas. Além disso, tem efeito na pressão glomerular e reabsorção tubular de sódio, efeito este somado ao da hiperinsulinemia no síndrome metabólico (42).

Portanto nenhum estudo, ainda, conseguiu provar o papel do ácido úrico nas doenças cardiovasculares principalmente em pacientes com distúrbios do metabolismo da glicose. Vilão ou mero expectador...maiores estudos terão que comprovar o seu papel nas doenças cardiovasculares.

## CONCLUSÃO

As presentes evidências permitem concluir que, no contexto de SCA, não houve associação cineangiocoronariográfica, na população estudada, entre ácido úrico e extensão ou gravidade de DAC.

## Referências

1. Alderman M. Uric acid in hypertension and cardiovascular disease. **Can J Cardiol.** 1999;15(Suppl F):20F–22F.
2. Roeters van Lennep JE, Westerveld HT, Erkelens DW, Van der Wall EE. Risk factors for coronary heart disease. **Cardiovasc Res.** 2002; 53(3):538–49.
3. Alderman MH. Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease. **Curr Hypertens Rep.** 2001; 3(3):184–89.
4. Wdowczyk M, Bednarska-Chabowska D, Adamiec R. Role of uric acid in cardiovascular diseases. **Przegl Lek.** 2003; 60(11):755-57.
5. Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. **Ann Intern Med.** 1951; 34:1421–31.
6. Rich MW. Uric acid: Is it a risk factor for cardiovascular disease? **Am J Cardiol.** 2000; 85:1018–21.
7. Persky VW, Dyer AR, Idrissov E, et al. Uric acid: A risk factor for coronary heart disease? **Circulation.** 1979; 59:969–77.
8. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiological Follow-up Study. **Am J Epidemiol.**

- 1995; 141:637-44.
9. Fessel WJ. High uric acid as an indicator of cardiovascular disease. Independence from obesity. **Am J Med.** 1980 ;68:401-04.
  10. Lowe GD, Fowkes FG, Dawes J, et al. Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. **Circulation.** 1993; 87:1915-20.
  11. Tsai TH, Chen YL, Chen SM, et al. Uric Acid Is Not An Independent Predictor of Cardiovascular Death in Patients with Angiographically Proven Coronary Artery Disease. **Chang Gung Med J.** 2009; 32:605-13.
  12. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Diretrizes Brasileiras De Obesidade 2009/2010 / ABESO.** 3ª Edição. Itapevi, SP: AC Farmacêutica, 2009.
  13. Piegas LS, Feitosa G, Mattos LA, Nicolau JC, Rossi Neto JM, Timerman A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. **Arq Bras Cardiol.** 2009;93(6 supl.2):e179-e264.
  14. Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA, Rassi A. Jr. Guidelines for Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction of the Brazilian Society of Cardiology (II Edition, 2007). **Arq Bras Cardiol** 2007; 89 (4): e89-e131
  15. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol** 2010; 95(1 supl.1): 1-51.
  16. Sposito AV, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Afune NA, Souza AD et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol.** 2007; 88(1): 1-19.
  17. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição – 2008). **Arq Brás Cardiol.** 2008;91(4 supl.1):1-58.
  18. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? **Endocr Rev.** 2009; 30(1):96-116.
  19. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. **Am J Med** 2007; 120:442-47.
  20. Sui X, Church TS, Meriwether RA, Lobelo F, Blair SN. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. **Metabolism.** 2008; 57:845-52.
  21. Ryu S, Song J, Choi BY, et al. Incidence and risk factors for metabolic syndrome in Korean male workers, ages 30 to 39. **Ann Epidemiol.** 2007; 17:245-52.
  22. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med.** 1998; 15:539-53.
  23. Tatli E, Aktöz M, Buyuklu M, Altun A. The relationship between coronary artery disease and uric acid levels in young patients with acute myocardial infarction. **Cardiology Journal.** 2008; 15(1):21-25.
  24. Fang J, Alderman MH. Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. **JAMA.** 2000; 10; 283(18):2404-10.
  25. Hu P, Seeman TE, Harris TB, Reuben DB. Is serum uric acid level associated with all-cause mortality in high-functioning older persons: MacArthur studies of successful aging? **J Am Geriatr Soc.** 2001; 49:1679-84.
  26. Jee SH, Lee SY, Kim MT. Serum uric acid and risk of death from cancer, cardiovascular disease or all causes in men. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.** 2004; 11:185-91.
  27. Wannamethee SG. Is serum uric acid a risk factor for coronary heart disease? **J Hum Hypertens.** 1999; 13(3):153-56.
  28. Gatside PS, Wang P, Glueck CJ. Prospective Assessment of Coronary Heart Disease Risk Factors: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study (NHEFS) 16-Year Follow-up. **J Am Coll Nutr.** 1998;17(3):263-69.
  29. Culleton BF, Larson MG, Kannel KB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. **Ann Intern Med.** 1999; 131(1):7-13.
  30. Hashemi M, Yavari M, Amiri N, et al. Uric acid: a risk factor for coronary atherosclerosis? **Cardiovasc Journal of South Africa.** 2007; 1(18):16-19.
  31. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. **N Engl J Med.** 2008; 359(17):1811-21.
  32. Bonora E, Targher G, Zenere MB, et al. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. **Int J Obes Relat Metab Disord.** 1996; 20(11):975-80.
  33. Culleton BF, Larson MG, Kannel KB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. **Ann Intern Med.** 1999; 131(1):7-13.
  34. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. **Circ J.** 2005; 69:928-33.
  35. Meier JJ, Deifuss S, Klamann A, Launhardt V, Schmiegel WH, Nauck MA. Plasma Glucose at Hospital Admission and Previous Metabolic Control Determine Myocardial Infarct Size and Survival in Patients With and Without Type 2 Diabetes. **Diab Care.** 2005; 28(10):2551-53.
  36. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. **Circulation.** 2008; 25;117(12):1610-19.
  37. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission Glucose and Mortality in Elderly Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. **Circulation.** 2005; 111:3078-86.
  38. Nunes JPL, Silva JC. Systemic Correlates of Angiographic Coronary Artery Disease. **PlosOne.** 2009; 4(1):e4322.
  39. Gur M, Yilmaz R, Demirbag R, Aksoy N. Relation of serum uric acid levels with the presence and severity of angiographic coronary artery disease. **Angiology.** 2008; 59(2):166-71.
  40. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hazen SL, Hoogwerf BJ. Serum Uric Acid Is an Independent Predictor of All-Cause Mortality in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease: A Preventive Cardiology Information System (PreCIS) Database Cohort Study. **Arthritis Rheum.** 2008; 58(2):623-30.
  41. Waring WS, Adwani SH, Breukels O, Webb DJ, Maxwell SRJ. Hyperuricaemia does not impair cardiovascular function in healthy adults. **Heart.** 2004; 90:155-159.
  42. Wolfgang Koenig and Christa Meisinger Uric Acid, Type 2 Diabetes, and Cardiovascular Diseases: Fueling the Common Soil Hypothesis? **Clinical Chemistry** 2008; 54,(2), 231-233

Recebido em: 20-06-2012

Revisado em: 28-06-2012

Aceito em: 08-07-2012

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para correspondência:

Marcelo Bettega

Petit Carneiro, 1803 ap 901

Água Verde - Curitiba - PR

CEP: 80240050



# novo nordisk mudando o diabetes

A Novo Nordisk, líder mundial no tratamento do diabetes e presente em mais de 170 países, possui avançados produtos para o tratamento do diabetes, incluindo as modernas canetas aplicadoras. Para a Novo Nordisk, combater o diabetes é uma missão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, um verdadeiro compromisso.

[www.mudandoodiabetes.com.br](http://www.mudandoodiabetes.com.br)  
0800 14 44 88  
Novembro/2009



# ARTIGO ORIGINAL

## TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

### QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE COM ESPONDILIOARTRITE E SUA ASSOCIAÇÃO COM ATIVIDADE INFLAMATÓRIA E DANO CUMULATIVO

### QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS AND ITS ASSOCIATION WITH INFLAMMATORY ACTIVITY AND CUMULATIVE DAMAGE

LORENA REIS PEREIRA SANTOS<sup>1</sup>  
LOUISE BISOLO<sup>1</sup>  
THELMA LAROCCA SKARE<sup>2</sup>

Descritores: Espondiloartrites, Qualidade de Vida, Questionários  
Key words: Spondyloarthritis, Quality of Life, Questionnaires

#### Resumo

**Introdução:** As espondiloartrites constituem um grupo de doenças reumáticas que alteram a qualidade de vida, acarretando incapacidade física, social, econômica ou psicológica dependendo da atividade e gravidade. Diversos instrumentos auxiliam a quantificar a atividade da doença, o comprometimento funcional e a qualidade de vida do paciente. **Objetivo:** Avaliar a qualidade de vida em pacientes com espondiloartrite utilizando o questionário 12-Item Short (SF-12) e correlacionar com atividade inflamatória medida pelo Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) e dano cumulativo pelo Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). **Material e Métodos:** Estudo observacional analítico realizado de setembro/2009 a junho/2010. Foram aplicados os questionários BASDAI, BASFI, e SF-12 nos pacientes com diagnóstico de espondiloartrite. **Resultados:** Foram entrevistados 64 pacientes com 19 a 69 anos, 39 (61%) do sexo masculino e 25 (39%) do feminino, 49 (76,5%) caucasianos e 15 (23,5%) de origem africana, 46 (71,9%) com diagnóstico de espondilite anquilosante. A média do BASDAI foi de  $4,5 \pm 2,3$  (0-8,9), do BASFI de  $4,8 \pm 2,9$  (1,8-10), do SF-12 físico de  $37 \pm 19,8$  (14-57), do SF-12 mental de  $45,1 \pm 12,6$  (18-64), e a do SF-12 total de  $82 \pm 18$ . Quanto maior o BASDAI e BASFI, menor o SF-12 físico, mental e total. **Conclusão:** Os níveis de atividade inflamatória e o dano cumulativo gerado pelas espondiloartrites estão relacionados à piora na qualidade de vida, no âmbito físico e mental, demonstrando a importância do diagnóstico e terapêutica precoces para diminuir a evolução da doença, o impacto social e melhorar a qualidade de vida. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1468 -1472.**

#### Abstract

**Introduction:** Spondyloarthritis are a group of rheumatic diseases that change quality of life, causing physical, social, economic or psychological inability accordingly with activity and gravity. Several instruments help quantifier the disease activity, functional impairment, the patients' quality of life. **Objective:** Evaluate the quality of life in patients with spondyloarthritis by 12-Item Short (SF-12) and correlate with inflammatory activity measured by Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and cumulative damage by Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). **Material and Methods:** Analytical observational study accomplished from September 2009 to June 2010. BASDAI, BASFI and SF-12 forms were

applied in patients with spondyloarthritis diagnosis. Results: Sixty-four patients with age between 19 and 69 years were interviewed, 39 (61%) male and 25 (39%) female, 49 (76,5%) Caucasian and 15 (23,5%) African, 46 (71%) with ankylosing spondylitis. The BASDAI medial was  $4,5 \pm 2,3$  (0-8,9), BASFI medial was  $4,8 \pm 2,9$  (1,8-10), physical SF-12 medial was  $37 \pm 19,8$  (14-57), mental SF-12 medial was  $45,1 \pm 12,6$  (18-64) and total SF-12 medial was  $82 \pm 18$ . The higher the BASDAI and BASFI, the lower the physical, mental and total SF-12. **Conclusion:** Inflammatory activity levels and cumulative damage produced by spondyloarthritis are related to worse quality of life, in physical and mental ambits, showing the importance of early diagnosis and treatment to diminish the disease evolution, the social impact and improve the quality of life. **Endocrinol diabetes clin exp 2012; 1468-1472.**

#### INTRODUÇÃO

As espondiloartrites constituem um grupo de doenças reumáticas de origem imunológica com padrão familiar, caracterizam-se por inflamação sinovial e das ênteses, com envolvimento axial e artrite periférica oligoarticular, principalmente em indivíduos portadores do antígeno HLA B27 (1,2). Estão incluídas no grupo de doenças denominadas espondiloartrites: espondilite anquilosante, artrite psoriásica, artrite reativa, espondiloartrite juvenil e artrite enteropática (1,2)

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença sistêmica inflamatória crônica caracterizada por acometimento primário do esqueleto axial com prevalência de 0,9% na população geral (3). Acomete preferencialmente a coluna vertebral, podendo evoluir com rigidez e limitação funcional progressiva do esqueleto axial (4). Geralmente se inicia no adulto jovem (2ª a 4ª décadas da vida), preferencialmente do sexo masculino e da cor branca (2). Em virtude da extrema raridade da presença do HLA B27 em populações negras africanas, a EA é muito pouco freqüente nesta etnia (5). No Brasil, país de intensa miscigenação étnica, a EA, bem como outras espondiloartrites, costuma ser encontrada em mulatos (devido à influência da ascendência genética branca), mas é bastante rara em negros não miscigenados (5).

A EA de início no adulto, que se inicia a partir dos 16 anos, costuma ter como sintoma inicial a lombalgia de ritmo inflamatório, com rigidez matinal prolongada e predomínio dos sintomas axiais durante sua evolução. A EA juvenil, que se manifesta antes dos 16 anos de idade, costuma iniciar-se com artrite e entesopatias periféricas, evoluindo, somente

<sup>1</sup>Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná

<sup>2</sup>Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail: tskare@onda.com.br

após alguns anos, com a característica lombalgia de ritmo inflamatório (6).

A EA juvenil costuma ter diagnóstico mais tardio, e muitos destes pacientes podem ser diagnosticados como artrite idiopática juvenil no início dos sintomas. O comprometimento do quadril é mais freqüente na criança do que no adulto, o que determina um pior prognóstico pela necessidade de próteses totais de quadril em muitos pacientes (6).

A artrite psoriásica (AP) é uma artrite inflamatória associada à psoríase cutânea, pode se apresentar clinicamente de cinco maneiras: oligoartrite assimétrica, poliartrite assimétrica, acometimento distal, artrite mutilante e, mais raramente, com um quadro de espondilite, no qual os sintomas clínicos costumam ser indistinguíveis dos apresentados pela espondilite anquilosante (1).

A artrite reativa (AR) se constitui de um quadro de artrite séptica associado a quadro infeccioso anterior, geralmente infecção intestinal. A tríade característica da doença é formada por uretrite, conjuntivite e oligoartrite assimétrica recorrente com predomínio em grandes articulações. Acometimento axial pode aparecer em 20% dos casos (7).

Ocorre acometimento articular em 2-26% dos pacientes com doença inflamatória intestinal: doença de *Crohn* (DC), retocolite ulcerativa (RCUI), doença de *Whipple*, doença celíaca e cirurgia de *bypass* intestinal. As articulações podem ser acometidas de três maneiras: oligoartrite periférica, poliartrite periférica e espondilite enteropática em 2-12% dos pacientes com DC ou RCUI. O quadro clínico da artrite enteropática é semelhante ao da espondilite anquilosante e a evolução costuma ser independente do quadro intestinal (7).

As espondiloartrites alteram a qualidade de vida do paciente, acarretando diferentes graus de incapacidade física, social, econômica ou psicológica dependendo da sua atividade e gravidade (8,9). Conseqüentemente, torna-se difícil quantificar e mensurar a doença em si baseando-se apenas em alguns parâmetros clínicos ou laboratoriais (9).

Desta forma, desde o início da década de 90, têm sido descritos diversos instrumentos para avaliar os diferentes problemas apresentados pelos pacientes com espondiloartrites, auxiliando a quantificar a atividade da doença, o comprometimento funcional, o grau de lesão estrutural, a evolução do paciente e a qualidade de vida (9).

Os objetivos deste estudo foram avaliar a qualidade de vida em pacientes com espondiloartrite, utilizando o questionário SF-12, e correlacionar com atividade inflamatória medida pelo BASDAI e com dano cumulativo gerado pela doença medido pelo BASFI.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado estudo observacional analítico no período de setembro de 2009 a junho de 2010, sendo convidados a participar deste estudo todos os pacientes com diagnóstico de espondiloartrite da Clínica de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) de acordo com os critérios do ESSG (Grupo Europeu de Estudo das Espon-

diloartrites) (10)

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico definido de espondiloartrite de acordo com os critérios da ESSG, de ambos os sexos e excluídos os que possuíam doenças associadas, gerando um grupo final de 64 pacientes. Nenhum paciente se recusou a participar do estudo. Foi aplicado termo de consentimento livre e esclarecido e a pesquisa foi submetida ao comitê de ética da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR) com aprovação no mês de julho de 2010.

Após coleta de dados demográficos e clínicos foram aplicados três questionários, BASDAI, BASFI e SF-12. O BASDAI (11) é um questionário desenvolvido para medir a atividade da doença. Provou ser válido, reprodutível e sensível a mudanças. Consiste em seis questões que abordam domínios relacionados à fadiga, dor na coluna, dor e sintomas articulares, dor devido ao acometimento das ênteses e duas questões relacionadas à qualidade e quantidade de rigidez matinal. O escore, medido em escala visual analógica (EVA), varia entre 0 e 10 (0 = bom; 10 = ruim).

O BASFI é uma medida de avaliação da capacidade funcional. Inclui oito itens relacionados a atividades da vida diária e dois itens que medem as habilidades do paciente em lidar com o seu dia-a-dia. O escore é de 0 a 10 em EVA (0 = bom; 10 = ruim). Constitui, junto com o *Dougados' Functional Index* (DFI), medida escolhida para o item função dos domínios definidos pelo grupo ASAS (12,13).

SF-12 é um instrumento genérico de avaliação de qualidade de vida, multidimensional. É uma versão mais concisa do 36-Item *Short-Form Health Survey* (SF-36), contempla apenas 12 itens e o tempo de aplicação é de 1 a 2 min. (14). Inclui duas questões relativas ao funcionamento físico, duas questões sobre o quanto a saúde limita as atividades físicas do paciente, uma pergunta sobre dores no corpo, uma pergunta sobre vitalidade (energia/fadiga), uma pergunta sobre o funcionamento social, duas perguntas sobre a influência das limitações físicas nos problemas emocionais e duas questões sobre a saúde mental em geral (14). Apresenta um escore final de 0 a 100, no qual zero corresponde ao pior estado geral de saúde e 100 ao melhor estado de saúde (15).

Os dados obtidos foram avaliados estatisticamente e agrupados em tabelas de frequência e de contingência para estudos de associação. Foram utilizados o teste t de *Student* e a correlação de *Pearson*.

## RESULTADOS

Foram entrevistados 64 pacientes com espondiloartrite no período de setembro de 2009 a junho de 2010. A idade variou entre 19 e 69 anos (média de 46,02±10,86 anos), 39 (61%) eram do sexo masculino e 25 (39%) do sexo feminino. Com relação à etnia, 49 (76,5%) eram caucasianos e 15 (23,5%) de origem africana (pardos e negros). O SF12 total dos caucasianos variou entre 84,35±17,68 e os de origem africana entre 74,59±17,92. Os tipos de espondiloartrite e sua distribuição estão no Gráfico 1. Não houve influência da idade, sexo e do tipo de espondiloartrite nas variáveis.

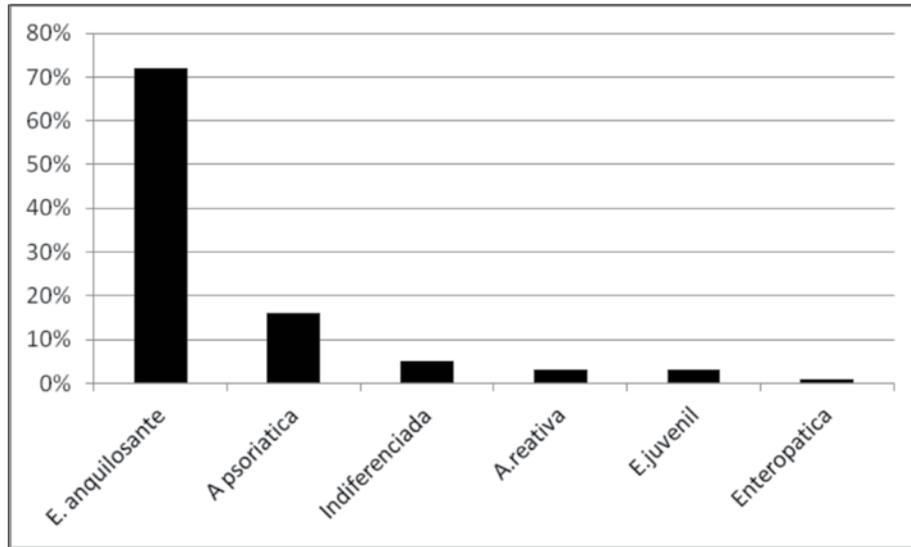
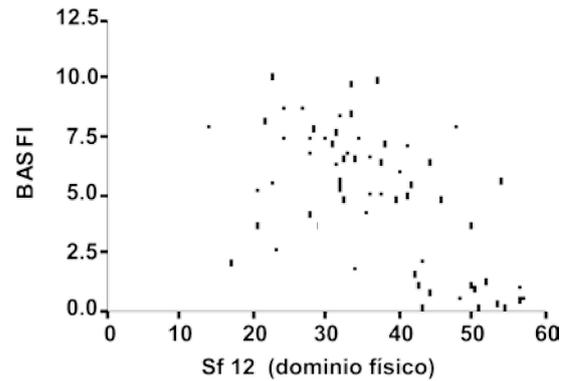
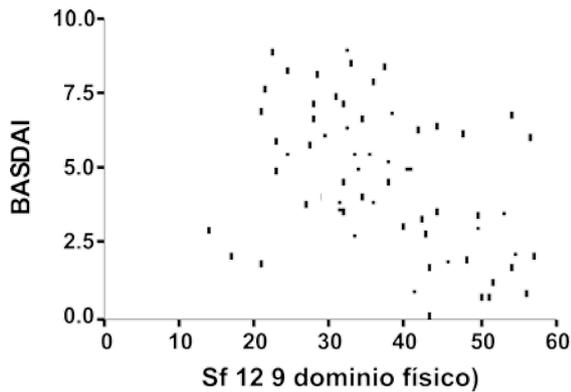


Gráfico 1- Distribuição das formas de espondiloartrites estudadas

O valor do BASDAI variou de 0 a 8,9, uma média de  $4,555 \pm 2,371$  e o valor do BASFI variou de 1,8 a 10, média de  $4,783 \pm 2,954$ . O valor do SF-12 físico variou de 14 a 57,04, média de  $36,97 \pm 19,84$ , do SF-12 mental de 18 a 64,08, média de  $45,10 \pm 12,58$ , e foi encontrado um valor médio de  $82,06 \pm 18$

no SF-12 total.

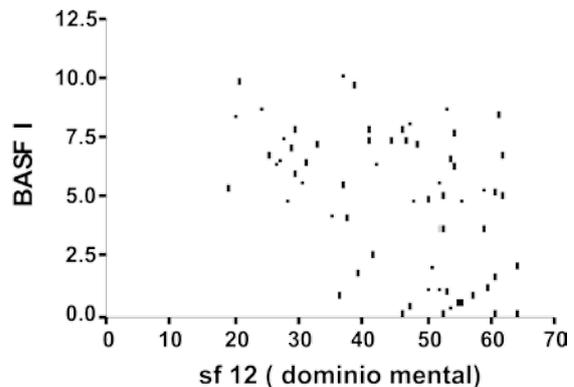
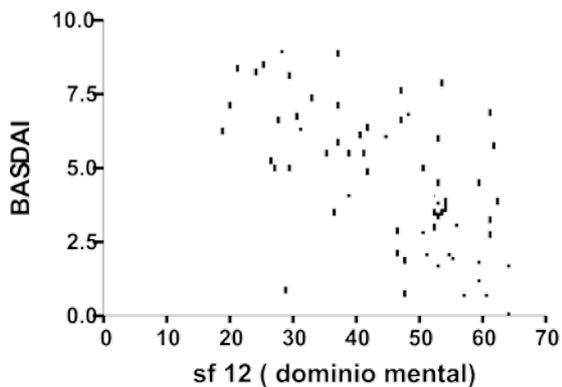
Houve correlação entre o resultado do SF-12 físico e o do BASDAI ( $p=0,0003$ ) e BASFI ( $p<0,0001$ ), mostrando que quanto maior o BASDAI e o BASFI, pior o SF-12 físico (Gráfico 2 e 3).



Gráficos 2 e 3 – BASDAI e BASFI em relação ao SF12 físico

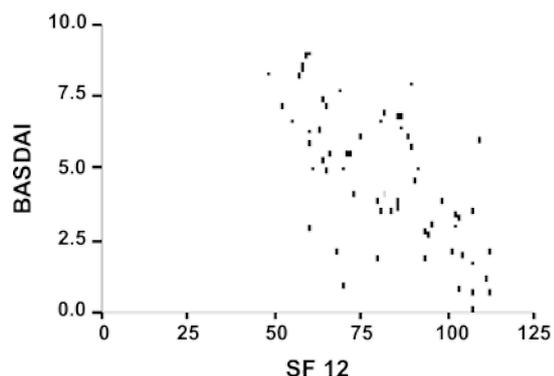
Também houve correlação entre o resultado do SF-12 mental e o do BASDAI e BASFI ( $p<0,0001$ ) mostrando que

quanto maior o BASDAI e BASFI, pior o SF-12 mental (Gráficos 4 e 5).

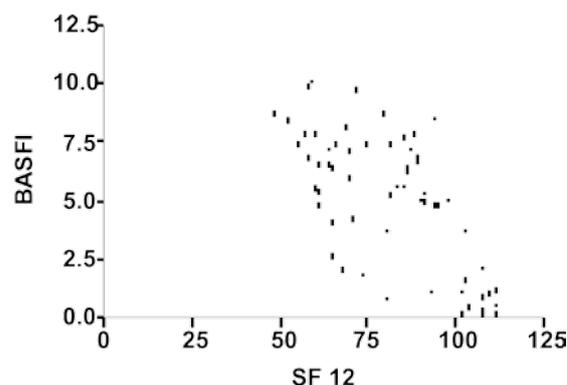


Gráficos 4 e 5 – BASDAI e BASFI em relação ao SF-12 mental

Houve, também, influência significativa do SF-12 total no BASDAI e no BASFI ( $p < 0,0001$ ), mostrando que o BASFI e o BASDAI influem no SF-12 físico e mental dos pacientes



(Gráfico 6 e 7). Todos os resultados se encontram agrupados na Tabela 1.



Gráficos 6 e 7 – BASDAI e BASFI em relação ao SF12 total.

Tabela 1 – Correlação entre SF12 e BASDAI/BASFI

	R	95% IC	P
<b>SF12 físico</b>			
BASDAI	-0,4380	-0.6174 a -0.2153	0,0003
BASFI	-0,6067	-0.7419 a -0.4242	<0.0001
<b>SF12 mental</b>			
BASDAI	-0,6078	-0.7427 a -0.4256	<0.0001
BASFI	-0,4697	-0.6415 a -0.2530	<0.0001
<b>SF total</b>			
BASFI	-0,6854	-0.7970 a -0.5286	<0.0001
BASDAI	-0,6905	-0.8004 a -0.5355	<0.0001

## DISCUSSÃO

As espondiloartrites não são apenas preocupações para pacientes, suas famílias e médicos, mas também de interesse da política de saúde. Entretanto, descrições sobre a qualidade de vida nestes pacientes são raras. Estimativas do impacto social de doenças crônicas como a espondiloartrites são necessárias para melhor planejar e alocar recursos para pesquisa, treinamento e cuidados de saúde. Nosso estudo tem como base não só o perfil epidemiológico dos pacientes como também a correlação entre atividade inflamatória e dano cumulativo com a qualidade de vida física e psicológica dos pacientes.

O estudo *MAPPING* (16), sobre qualidade de vida dos pacientes comparando as artrites reumáticas (entre elas as espondiloartrites) com osteoartrose sintomática periférica, dor lombar e transtornos de tecidos moles, constatou que o primeiro grupo tinha o pior escore utilizando os questionários SF-36 e EuroQol (EQ-5D), com impacto principalmente no SF-36 físico. O presente estudo realizou o questionário SF-12, uma variação do SF-36 que também mostrou grande impacto na qualidade de vida destes pacientes.

O estudo multicêntrico *RESPONDIA* (17) analisou 4.405 pacientes de países ibero-americanos diagnosticados com espondiloartrites, incluindo o Brasil. Este estudo representa a maior casuística de pacientes com diagnóstico de espondiloartrites nas Américas e no Brasil, incluindo pacientes das cinco macro-regiões do país. Tanto no Brasil quanto nos outros países ibero-americanos, a prevalência da doença foi maior em homens, com média de idade entre 43,7 e 46,5 anos. Também foi encontrada uma maior prevalência de espondilite anquilosante em relação às outras espondiloartrites, seguido de artrite psoriática e espondiloartrite indiferenciada. Devido ao predomínio de espondilite anquilosante, no nosso estudo também houve predomínio do sexo masculino e a média de idade encontrada foi parecida (46,02 anos). O valor médio do BASFI encontrado na população ibero-americana foi 3,50 e o BASDAI de 4,02,

valores semelhantes aos encontrados neste estudo, que teve uma média de 4,5 no BASDAI e de 4,7 no BASFI.

Em estudo realizado na Tunísia (18), foi feita uma comparação entre o resultado do SF-12 físico com o do BASDAI e BASFI em pacientes com diagnóstico de espondilite anquilosante. A média do SF-12 físico encontrado foi de  $29,8 \pm 6$  (21,7-53,2), do SF-12 mental de  $35,3 \pm 6,6$  (22,5-55,8) e do SF-12 total de  $32,67 \pm 5$  (23,2-54,5), valores menores do que os encontrados em nosso estudo, no entanto, também associados significativamente a BASFI e BASDAI elevados, exceto o valor do SF-12 total. Segundo este estudo, os fatores que influenciam a qualidade de vida do paciente com espondilite anquilosante são: não possuir um trabalho, dor, alteração radiológica estrutural importante, diminuição da capacidade funcional e a atividade importante da espondilite anquilosante.

Os questionários utilizados são instrumentos que são facilmente aplicados e devem ser utilizados na prática clínica de rotina para avaliação do doente com espondiloartrite.

## CONCLUSÃO

Os níveis de atividade inflamatória (BASDAI) e o dano cumulativo gerado pelas espondiloartropatias estão relacionados a uma pior qualidade de vida, tanto no âmbito físico quanto no mental, demonstrando a importância do diagnóstico e instituição da terapêutica precoce, visando diminuir a evolução da doença, o impacto social e melhorar a qualidade de vida destes pacientes.

## Referências

1. Sampaio-Barros PD, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SCS, Carvalho MAP, Gonçalves CR, Hilário MOE, Keiserman MW, Leite NH, Mallmann K, Meirelles ES, Vieira WP, Ximenes AC. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica - Diagnóstico e tratamento - Primeira revisão. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(4):233-42.

2. Cravo AR, Tavares V, Silva JC. Terapêutica anti-TNF alfa na espondilite anquilosante. **Acta Med Port** 2006; 19:141-150.
3. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. **Arthritis Rheum.** Jan 1998;41(1):58-67.
4. Van der Linden S, Van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. **Rheum Dis Clin North Am.** Nov 1998;24(4):663-76, vii.
5. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. **Curr Opin Rheumatol.** Jul 2001;13(4):265-72.
6. Calin A, Elswood J, Rigg S, Skevington SM: Ankylosing spondylitis – An analytical review of 1,500 patients: the changing pattern of the disease. **J Rheumatol.** 1988 Aug;15(8):1234–1238.
7. Sampaio-Barros PD, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SCS, Carvalho MAP, Gonçalves CR, Hilário MOE, Keiserman MW, Leite NH, Mallmann K, Meirelles ES, Vieira WP, Ximenes AC. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: Outras Espondiloartropatias - Diagnóstico e Tratamento – Primeira Revisão. **Rev Bras Reumatol** 2007; 47(4):243-50.
8. Cury SE, Ferraz MB, Sato EI, Atra E. Qualidade de vida e espondilite anquilosante: estudo piloto. **Rev Bras Reumatol** 1995;35:77-86.
9. Torres TM, Ciconelli RM. Instrumentos de Avaliação em Espondilite Anquilosante. **Rev Bras Reumatol** 2003; 46(1):52-9.
10. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al.: The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. **Arthritis Rheum** 1991;34:1218-27.
11. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? **Rheumatology** (Oxford) 1999; 38: 878– 82.
12. van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. **J Rheumatol.** 1997 Nov;24(11):2225–2229.
13. van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. **J Rheumatol.** 1999 Apr;26(4):951–954.
14. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. **Med Care.** 1996;34(3):220-33.
15. Ware JE. SF-12 Health Survey (Version 1.0) for use in Australia. Lincoln, RI: **QualityMetric Inc,** 2005.
16. Salaffi F, De Angelis R, Stancati A, Grassi W; MARCHE Pain; Health-related quality of life in multiple musculoskeletal conditions: a cross-sectional population based epidemiological study. II. The MAPPING study. **Clin Exp Rheumatol.** 2005 Nov-Dec;23(6):829-39.
17. Gallinaro AL, Ventura C, Barros PDS, Gonçalves CR. Espondiloartrites: análise de uma série Brasileira comparada a uma grande casuística Ibero-Americana (estudo RESPONDIA). **Rev. Bras. Reumatol.** 2010;50(5): 581-589.
- 18- Younes M, Jalled A, Aydi Z, Younes K, Jguirim M, Zrour S, Salah ZB, Béjia I, Touzi M, Bergaoui N. Qualité de vie au cours de la spondylarthrite ankylosante. **La Tunisie médicale** 2011; 89:374-8.

Recebido em: 09-07-2012

Aceito em: 30-07-2012

Conflito de interesse: nenhum

Endereço para Correspondência:

Thelma L. Skare.

Rua João Alencar Guimarães, 796

Curitiba (PR) CEP 80310-420

# NORMAS DE PUBLICAÇÃO

## As normas de publicação da revista *Endocrinologia & Diabetes – Clínica e Experimental* seguem o *Interational Commitee of Medical Journal Editors*

**01** Serão publicados artigos originais, notas prévias, relatórios, artigos de revisão e de atualização em, língua portuguesa ou inglesa, devendo a ortografia portuguesa seguir a oficial. Poderão ser republicados artigos em condições especiais.

**02** Os trabalhos em língua portuguesa devem vir acompanhados, pelo menos, por um título, unitermos e um resumo em língua inglesa para fins de cadastramento internacional. Resumos em outras línguas poderão ser anexados também, a critério do autor.

**03** Os trabalhos recebidos pelo Editor serão analisados com a Assessoria do Conselho Editorial. Pequenas alterações de "copy desk" poderão ser efetivadas com a finalidade de padronizar os artigos, sem importarem em mudanças substanciais em relação ao texto original.

**04** Os trabalhos podem ser enviados em CD e 2 vias impressas ou via *on line* para [m.gama@sul.com.br](mailto:m.gama@sul.com.br). O texto deve vir digitado em laudas contendo de 20 a 24 linhas e linhas com 70 a 75 espaços, com o objetivo de permitir à diagramação o cálculo do espaço necessário para cada artigo.

O **processador de texto utilizado deve ser qualquer programa compatível com Windows (Word, Write etc.)**. Deve ser assinalado no disquete qual o programa empregado e o nome do arquivo correspondente ao trabalho.

**05** O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:

- a) título (com tradução para o inglês);
- b) nome completo dos autores;
- c) citação do local (endereço completo) onde fora realizado o trabalho;
- d) títulos completos dos autores;
- e) unitermos (ou "palavras-chave") em português e inglês;
- f) resumo do trabalho em português, sem exceder um limite de 250 palavras;
- g) introdução;
- h) material ou casuística e método ou descrição do caso;
- i) resultados;
- j) discussão e/ou comentários (quando couber);
- l) conclusões (quando couber);
- m) summary (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo, não excedendo 250 palavras;
- n) referências bibliográficas (como citados a seguir no item 08) em ordem alfabética;
- o) as ilustrações anexas devem seguir regulamentação apropriada, descrita no item 07.

**06** Caberá ao Editor julgar textos demasiadamente longos, suprimindo - na medida do possível e sem cortar trechos essenciais à compreensão - termos, frases e parágrafos dispensáveis ao correto entendimento do assunto. O mesmo se aplica às tabelas excessivamente extensas, que possam ser consideradas parcial ou totalmente dispensáveis.

**07** Ilustrações: constam de figuras e gráficos, referidos em números arábicos (exemplo: Fig. 3, Gráfico 7), sob a forma de desenhos a nanquim, fotografias ou traçados (ECG etc.). Quando possível deverão ser enviadas em forma original. Somente serão aceitas as ilustrações que permitirem boa reprodução. Não devem ser coladas no meio do texto do artigo e sim em folhas anexas com as respectivas legendas datilografadas na parte inferior da mesma (uma folha para cada ilustração). Deve tomar-se o cuidado de numerar cada ilustração no verso da mesma e indicar o correto lugar onde deve ser inserta. Tabelas e quadros serão referidos em números arábicos, constando sempre o respectivo título, de maneira precisa. As tabelas e quadros dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. As unidades utilizadas para exprimir os resultados (m, g, g/100, ml etc.) figurarão no alto de cada coluna. Caberá ao Editor julgar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.), suprimindo as redundantes.

**08** As referências bibliográficas devem seguir a ordem alfabética ou a ordem de aparecimento no texto. Constarão delas todos os autores citados no texto. Devem conter: nome do autor (inclusive de todos os colaboradores), título do trabalho, nome da revista abreviado de acordo com os critérios usados no Index Medicus ([www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html](http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html)). Artigos aceitos, mas ainda não publicados podem ser incluídos nas referências. Deve-se evitar o uso como referência de pôster ou temas livres de congressos a não ser que sejam de alta relevância. Artigos publicados on line podem ser citados nas referências devendo constar o nome do site assim como a data de acesso. Capítulo de Livro: Ruch, T.C. Somatic Sensation. In Ruch T.C et al **Neurophysiology**. Philadelphia Saunders 1963; 330-332  
Artigo de Periódico: Gruessner R.W.G, Sutherland D.E.R, Najarian J.S, et al. Solitary pancreas transplantation for non uremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. **Transplantation** 1997; 64: 1572-77.

**09** Os nomes de medicamentos citados no texto (nomes de fantasia, oficiais, patenteados, químicos e siglas de pesquisa) devem obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde, segundo normas resumidas por KOROLKOVAS, A. - Nomenclatura Editorial Normativa - Nomes de fármacos (Drug Nomenclature). Rev. Bras. Clin. Terap. 5: 1976 (fevereiro).

**10** Os autores receberão dez exemplares da edição em que seu trabalho foi publicado (a título de separatas), que lhe serão enviados diretamente ao local em que o trabalho fora realizado. Separatas deverão ser encomendadas e previamente combinadas com a Direção Comercial.

**11** Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor.

Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho. O conteúdo dos artigos é de responsabilidade dos autores. A ligação entre o(s) autor(es) e laboratórios farmacêuticos, assim como outra fonte que seja geradora de recursos deve ser sempre citada pelo(s) autor(es). Os direitos autorais dos manuscritos passam a ser da revista em questão.

**12** Será dada prioridade absoluta na publicação dos artigos e/ou notas que versarem sobre assuntos direta ou indiretamente relacionados à finalidade básica da **Revista Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental**.

**13** Os estudos que envolverem animais de pesquisa, ou humanos, deverão obedecer às regras da Declaração de Helsinki de 1979 e revisada em 2000. O(s) autor(es) também tem direito à explicação, caso sua pesquisa não esteja de acordo com as regras da Declaração de Helsinki. Além disso, quando o estudo envolve humanos deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética de sua instituição.

**14** Endereço para correspondência do autor principal deverá constar no final do artigo. Seu artigo é de sua inteira responsabilidade, devendo o mesmo responder por seu relato tanto dentro da ética médica quanto dentro de processos legais.

**15** Definição estrutural dos principais tipos de artigos

#### **Artigos Originais**

São artigos produzidos através de pesquisas científicas, apresentando dados originais descobertas científicas com relação a aspectos experimentais ou observacionais de característica médica, bioquímica e social. Inclui análise descritiva e ou inferências de dados próprios. Em sua estrutura devem constar os seguintes itens: Introdução, Material e Métodos, Resultados obtidos e estudados por um método de estatística adequado Discussão e Conclusão.

#### **Artigos de Revisão**

São artigos que visam resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. As revisões deverão ser encomendadas pelos editores, a não ser em caso de relevância científica para a classe médica.

#### **Artigos de Atualização ou Divulgação**

Estes relatam informações atualizadas de interesse da revista ou uma nova técnica de investigação ou de laboratório. Este tópico é distinto em seu relato do artigo de revisão.

#### **Relato de Caso**

Apresentam dados descritivos sobre uma patologia com relevância acadêmica em relação à doença, tratamento, laboratório ou associação com outra patologia.



**“Meu objetivo é controlar a minha glicemia, e não permitir que ela me controle.”**

Diabetes Nós Cuidamos é uma aliança que cresce a cada dia em torno do paciente diabético, a partir de uma iniciativa da sanofi-aventis, líder mundial em Diabetes. Visite e recomende [www.DiabetesNósCuidamos.com.br](http://www.DiabetesNósCuidamos.com.br), com dicas de nutrição, troca de experiências, palavra de especialistas, serviços, receitas e histórias de vida. Isso é mais que um website. É o nosso compromisso.



**DIABETES**  
NÓS CUIDAMOS

[www.diabetesnoscuidamos.com.br](http://www.diabetesnoscuidamos.com.br)

# Farmácia **DASSE77E** Especializada em diabetes

*Medicamentos em geral;  
Monitores de glicemia;  
Tiras reagentes; Insulinas;  
Canetas, Agulhas e Seringas para aplicação de insulinas;  
Alimentos dietéticos;*

*Horário de atendimento:  
Segunda a Sábado das 08:00 às 20:00hs  
Domingos e Feriados das 10:00 às 19:00hs*

*Tele Entrega:  
Segunda a Sábado das 08:00 às 18:00 hs*

*End: Av. Sete de Setembro 4615  
Água Verde - Curitiba/PR  
CEP: 80240-000*

**DISK  
REMÉDIO**  
41 3244 9911

[WWW.DIABETESERVICE.COM.BR](http://WWW.DIABETESERVICE.COM.BR)

## **ACCU-CHEK PERFORMA**

**Fabricante: Roche**

**Apresentação:**

**01 Monitor de Glicemia Performa;  
01 Bateria;  
01 Lancetador Accu-Chek Multiclix;  
02 Tambores com 6 lancetas Multiclix;  
10 Tiras Performa;  
Bolsa de transporte;  
Manual de utilização.**

**Propriedades:**

**Medição em 05 segundos;  
Memória para 500 resultados;  
Médias de testes em 7, 14 e 30 dias;  
Laterais emborrachadas;  
Testes em locais alternativos;  
Pequena amostra de sangue: 0,6ml**

**Garantia: Permanente**



[WWW.ACCU-CHEK.COM.BR](http://WWW.ACCU-CHEK.COM.BR)