



# ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA  
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 6 - NÚMERO 2

MARÇO, 2006

[www.endocrino.com](http://www.endocrino.com)

## O tratamento do diabetes e comorbidades no século XXI

RIMONABANT  
OBESIDADE

EXENDINA  
DM2  
EFEITO  
INCRETINA

TESAGLITAZAR  
DUPLO  
AGONISTA PPAR

VILDAGLIPTIN  
INIBIDOR DPP IV

ECT216  
DOENÇA  
CORONARIANA

ATORVASTATINA-  
TORCETRAPIB  
DISLIPIDEMIA

CETILISTAT  
OBESIDADE

INSULINA ORAL

GLITAZONES

INSULINA INALADA

ESTATINAS

AO ALCANCE DO  
POVO  
BRASILEIRO?

GLARGINE  
DETEMIR  
LISPRO  
ASPART



Operários - Tarsila do Amaral 1933

## O tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2 e de suas comorbidades no século XXI

Os inúmeros estudos demonstram a pandemia de diabetes no mundo todo. Os laboratórios investem em novas tecnologias; drogas inovadoras são aprovadas nos Estados Unidos para o tratamento do diabetes e do Síndrome Metabólico. Grandes somas são gastas em busca de tratamentos que prometem esperanças sem fim...! Governos anunciam atitudes com intenção de proibir venda de "junk food" em escolas. Crianças são incitadas a trocar a televisão e o computador por um esporte onde possam gastar a energia provinda do alimento inútil. É o mundo ocidental em busca de uma saída para a prevenção e cura de uma das doenças mais importantes deste século.

Os jornais e revistas leigas sérias anunciam para o povo brasileiro a vinda de drogas como o Rimonabant, que os estudos mostraram ser eficaz na obesidade visceral; a Exendina que mostrou efetividade na diminuição da glicemia pós prandial, retardo do esvaziamento gástrico e diminuição de peso, em vários relatos; além da insulina inalada que promete livrar o diabético de mais picadas/ dia.

Tudo isto é anunciado ao nosso povo, onde 80% deles nunca terá acesso a este tipo de tratamento. Pobre povo brasileiro, que vê seus hospitais-escola sem condições de lhe dar atendimento digno, esperando... e esperando nas intermináveis filas em busca da saúde que deveria ser para o governo uma atitude obrigatória. Saúde, manutenção da medicação para doença crônica, cuidados de educação e tecnologia ao alcance do cidadão idoso que trabalhou durante toda a sua vida e agora pede ao seu país um pouco de respeito.

Enquanto isto, o que tem a fazer é assistir doente e boquiaberto às falcatruas efetuadas por um governo que se chamou do povo e pelo povo. Nosso paciente diabético só tem acesso a drogas usadas em meados do século passado, como a insulina do tipo NPH e a velha insulina regular, e mesmo estas terapias não chegam a todos os necessitados, infelizmente.

Educação, monitorização com glicemias capilares são sonhos alcançados por uma minoria depois de horas nas filas e uma grande papelada para assinar, ir e vir. Promessas!

Hipoglicemia de difícil tratamento? Mais promessas... até que o cidadão seja vencido pelo cansaço. A insulina glargine torna-se uma utopia... e desanimado se pergunta: porque não ficar com a NPH que é o tratamento que ele pobre brasileiro parece merecer.

Para este diabético sem esperança de acesso a toda esta tecnologia salvadora, a nossa tristeza de ter que continuar a tratá-lo com tão pouco, sabendo que a saúde brasileira poderia ter bem mais, caso tivéssemos governantes do povo pelo povo!

Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Evangélico de Curitiba

**Editores Chefes**

Mirmaluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)  
Thelma Larocca Skare (FEPAR)

**Editores**

André F. Piccolomini (McGill-Ca)  
Edna J.L.Barbosa (FEPAR)  
Gleyne L. K. Biagini(HUEC)  
João Carlos Repka (HAC)  
Leão Zagury (PUCRJ - IEDE - RJ)  
Luiz Claudio B. de Oliveira(FEPAR)  
Maria Augusta Zella (FEPAR)  
Paulo Mathias (UEM)  
Salmo Raskin (PUC-PR- FEPAR)  
Stenio L. Camacho (FEPAR)  
Wilson Eik Filho (UEM)

**Editores convidados**

Ana Lúcia Fedalto (UTP)  
Anelise R Budel (FEPAR)  
Angela Sabbag (HUEC)  
Carlos Caron (FEPAR)  
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)  
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)  
João Carlos Simões (FEPAR)  
João Eduardo L. Nicoluzzi (HAC)  
Luis A.B. Borba (HUEC)  
Luis Carlos Woelnnner (HNSG, UFPR)  
Marcelo Leitão (UNICENP)  
Marcos Pereira (FEPAR)  
Maria de Lourdes Pessole Biondo-Simões (PUCPR, UFPR)  
Maressa Priscila Krause (UFPR)  
Milene Frey (UFPR)  
Nancy Takatsuka Chang, MSN, FNP CDE.  
Diabetes Care Manager- (Los Angeles  
Children Hospital)  
Perceu Seixas de Carvalho (UFES)  
Paulo Rossi (FEPAR)  
Priscila B. Dabaghi (UTP)  
Regina M. Vilela (UTP)  
Ricardo Ribeiro Gama ( FEPAR)  
Rosana Radominski (UFPR)  
Sérgio Gregório da Silva (UFPR)  
Sérgio Vencio - HAJ- (GOIÂNIA)  
Sheyla S. Q. Alonso (HUEC)  
Silviane Pellegrinello (HUEC)  
Tatiana Zacharow (HUEC)

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

Caroline F. Luz Martins, Pérsio Ramon Stobbe,  
Gabriela Carolina de Mira, Priscilla Rizental  
Coutinho, Thaisa Hoffmann Jonasson

**Consultoria:** Maria Isabel S. Kinasz

Maria da Conceição Kury da Silva  
(Bibliotecárias FEPAR)

**Impressão:** Editora Paranaense Ltda.

Tel.: (41) 2102-1600 - Fax: (41)2102-1616  
BR 277 - Rod. do Café - Km 9,3  
Campo Largo - PR - CEP: 83.600-970  
e-mail: edipar@edipar.com.br

**Revisão final:** GEED-HUEC

**Diagramação:** Mirmaluci R. Gama, Sergio Augusto  
de Lima, Juarez Borato, Caroline Fernanda Luz  
Martins, Gabriela Carolina de Mira, Persio Ramon  
Stobbe, Priscilla Rizental Coutinho, Thaisa  
Hoffmann Jonasson



Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental é  
uma revista médico-científica trimestral de  
distribuição gratuita.

Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:

R. Augusto Stelfeld, 1908, 6º andar.

Curitiba-PR. - Tel: (41) 223-3277.

site: www.endocrino.com

e-mail: endocrinohuec@ig.com.br

Tiragem desta edição: 600 exemplares.

**Editorial**.....485

**Mini Revisão**

Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (MEN 1) .....486

**Revisão**

Neoplasia Endócrina Múltipla 2 Revisitada.....490

**Relato de Casos**

Autonomia de um Paciente Idoso com Câncer Colorctal.....497

Cetoacidose Diabética Grave: Será Mesmo Necessário

Bicarbonato de Sódio?.....499

**Artigos Originais**

Educação em Diabetes: Avaliação do Grau de Aprendizado e Satisfação  
com o Método de Contagem de Carboidratos por Pacientes com  
*Diabetes mellitus* Pertencentes ao Estudo DOCE.....502

Tópicos em Clínica Médica: Ausência de Correlação entre Ocorrência

de Anticorpos Anticardiolipina e Lesão Valvular Detectada à

Ecocardiografia Transtorácica em uma População Lúpica

de Curitiba.....509

**Contribuição Original**

Tópicos em Clínica Médica: Hipertensão Arterial em Idosos.....512

**Capa:** Obra de TARSILA do AMARAL

Tela "OPERARIOS"

óleo/tela 150 X 205cm,

Assin.: "Tarsila 1933"

Col. do Gov. do Estado de São Paulo

Fonte [www.tarsiladoamaral.com.br](http://www.tarsiladoamaral.com.br)



# MINI REVISÃO

## NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1 (MEN 1)

GABRIELA CAROLINA DE MIRA<sup>1</sup>  
MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA<sup>1,2</sup>  
CAROLINE FERNANDA LUZ MARTINS<sup>1</sup>

Descritores: Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1, MEN 1, Hiperparatireoidismo, Adenoma de Hipófise, Neoplasia de Ilhotas Pancreáticas.  
Key- words: Multiple Endocrine Neoplasia type 1, MEN 1, Hyperparathyroidism, Pituitary Adenomas, Pancreatic Endocrine Tumors

### Resumo

Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 é uma síndrome hereditária caracterizada por hiperparatireoidismo, adenoma de hipófise e neoplasia de ilhotas pancreáticas. Ocorre devido à mutação do gene MEN 1 localizado no cromossomo 11, responsável por codificar uma proteína denominada MENIN. Neste artigo será feita uma breve revisão sobre as manifestações da MEN 1, importância de seu diagnóstico precoce e tratamento. **Endocrinol.diabetes clin exp 2006; 2: 487-489.**

### Abstract

Multiple endocrine neoplasia type 1 is a hereditary syndrome characterized by hyperparathyroidism, pituitary adenoma and pancreatic endocrine tumors. It occurs due to a gene of MEN 1 mutation, located in chromosome 11 that is responsible for codifying a protein called MENIN. In this article one brief revision on the manifestations of the MEN 1 will be made, importance of its diagnosis and early treatment. **Endocrinol.diabetes clin exp 2006;2:487-489.**

### INTRODUÇÃO

É uma síndrome hereditária rara caracterizada pela presença de hiperparatireoidismo, adenoma de hipófise anterior e neoplasias de ilhotas pancreáticas<sup>1,2</sup>. Devido ao acometimento desses três órgãos é também denominada síndrome dos 3 Ps<sup>3</sup>. Acomete em 30.000 indivíduos de todas as faixas etárias<sup>3</sup>. Pacientes com MEN 1 possuem maior predisposição ao desenvolvimento de outras neoplasias, entre elas, tumores carcinóides de adrenais, de tireóide e lipomas<sup>1,2,3,4</sup>.

Entre os portadores de MEN 1, 1/3 deles têm clínica compatível com tumores secretores, no entanto a grande maioria não são secretores de hormônios biologicamente ativos, manifestando-se geralmente através de metástases silenciosas não secretoras.

### GENÉTICA:

É uma doença autossômica dominante de alta penetrância. Segue um padrão de herança mendeliano, onde a mutação de um único gene é responsável pela predisposição às neoplasias<sup>1</sup>.

Em 1988, descobriu-se uma região no braço longo do cromossomo 11 (11q13) que foi descrita como a localização do Gen "MEN1", este possui 10 exons e codifica uma proteína denominada MENIN. É um gene supressor tumoral que quando mutado torna-se inativo<sup>1,2,3,4</sup>.

As funções da proteína MENIN ainda não estão claras, mas sabe-se que é uma proteína nuclear que atuaria como um repressor da transcrição pela inativação do fator de transcrição JUN-D. Uma mutação no MEN 1 inibiria a interação MENIN/JUN-D<sup>2,3,4</sup>.

MEN 1 familiar requer no mínimo um parente de primeiro grau com um ou mais dos 3 tumores endócrinos citados. O paciente com MEN esporádico possui caracteris-

tics de MEN 1, mas sem história familiar indicando nova mutação<sup>5</sup>. Até 15% dos pacientes afetados podem apresentar uma forma não familiar da síndrome<sup>5</sup>.

### ALTERAÇÕES GLANDULARES QUE FAZEM PARTE DA MEN 1

#### Hiperparatireoidismo primário

É a manifestação mais comum da MEN1, presente em praticamente 100% dos pacientes com 40 a 50 anos<sup>2,3,4,5</sup>. Aproximadamente 1 a 2% de todos os casos de hiperparatireoidismo primário são devido a MEN1<sup>5</sup>.

Na maioria dos pacientes é a manifestação inicial da síndrome<sup>2</sup>. Tipicamente aparece entre as segunda e quarta décadas de vida, aproximadamente 20 anos antes que no hiperparatireoidismo esporádico<sup>5</sup>. Acomete similarmente ambos os sexos, diferente do hiperparatireoidismo esporádico que tem preponderância no sexo feminino (relação homem/mulher:1/3)<sup>3</sup>.

Geralmente todas as paratireóides estão afetadas por hiperplasia ou múltiplos adenomas, enquanto 80 a 85% dos pacientes com hiperparatireoidismo esporádico têm adenoma apenas de uma paratireóide<sup>5</sup>.

Os pacientes podem apresentar-se com nefrolitíase, doença óssea, sintomas de hipercalcemia ou, mais comumente, com hipercalcemia assintomática<sup>3,6</sup>.

Laboratorialmente, os pacientes demonstrarão hipercalcemia e elevação do paratormônio<sup>5</sup>.

O tratamento de escolha é a cirurgia. A época mais apropriada e o tipo de cirurgia permanecem controversos<sup>2,3,4,6,7</sup>. Pode ser feita paratireoidectomia subtotal com a retirada de 3 glândulas e a metade da quarta, ou a paratireoidectomia total seguida de enxerto heterotópico de tecido paratireoideano (no antebraço não dominante)<sup>2,3,7</sup>.

As indicações cirúrgicas incluem cálcio sérico maior que 12mg/dl, urolitíase, osteíte fibrosa cística, densidade mineral óssea diminuída e pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison de difícil manejo. Os pacientes com gastrinoma se beneficiam da paratireoidectomia, pois com a diminuição da hipercalcemia ocorre redução de secreção de gastrina<sup>2</sup>.

O advento dos agonistas dos sensores de cálcio serão no futuro uma excelente opção para o tratamento do hiperparatireoidismo associado a MEN 1<sup>4</sup>. Os pacientes com MEN 1 têm alta taxa de recorrência do hiperparatireoidismo<sup>2,4,6</sup>. Em 12 anos, 50% dos pacientes recidivam<sup>6</sup>.

#### Adenomas Hipofisários

A incidência de adenomas hipofisários em pacientes com MEN 1 varia de 10 a 65%<sup>2</sup>.

A apresentação clínica e laboratorial dos tumores hipofisários é similar aos pacientes sem MEN 1. No entanto, eles tendem a aparecer mais precocemente, são maiores e mais agressivos<sup>3</sup>.

O prolactinoma é o tumor mais comum, seguido do produtor de hormônio do crescimento<sup>2,3,4,5</sup>. Os tumores produtores de ACTH, gonadotrofinas, tireotrofina e os não fun-

<sup>1</sup>Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

<sup>2</sup>Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica de Curitiba  
E-mail:gaiamira@ig.com.br

cionantes são raros, mas podem ocorrer<sup>5</sup>.

Os agonistas dopaminérgicos são o tratamento de escolha para os prolactinomas, enquanto que a cirurgia transesfenoidal é a primeira opção para os demais tipos de tumores hipofisários<sup>2,3</sup>.

### Tumores das ilhotas pancreáticas

São a segunda manifestação mais freqüente em pacientes com MEN1<sup>2,3</sup>, visto em 75-80% dos pacientes<sup>2</sup>. Os tumores de ilhotas pancreáticas têm uma maior incidência a partir da quarta década da vida<sup>8</sup>.

O acometimento do pâncreas é multifocal e as lesões podem secretar um ou mais tipos de hormônios diferentes (insulina, glucagon, gastrina, peptídeo intestinal vasoativo e peptídeo pancreático)<sup>2,3,5</sup>.

Podem sofrer transformação maligna e causar metástases<sup>2,3</sup>. Trinta a 60% dos pacientes com lesões pancreáticas desenvolvem metástases hepáticas no decorrer da vida<sup>2</sup>.

#### • Gastrinomas

Os gastrinomas são os tumores de ilhotas mais freqüentes em pacientes com MEN 1<sup>2,3,5</sup>. São pequenos e multicêntricos, localizam-se mais freqüentemente no duodeno, quando comparados com os pancreáticos<sup>2,3</sup>. Sua incidência é maior a partir de 30 anos<sup>8</sup>.

Em 1955 Zollinger–Ellison relataram associação entre doença péptica e tumor de pâncreas produtor de gastrina, doença caracterizada por úlceras pépticas únicas ou múltiplas (geralmente refratárias ao tratamento), diarreia crônica, esofagite e gastrina sérica elevada<sup>3</sup>.

Estima-se que 60% dos pacientes com MEN 1 têm Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) ou elevação assintomática da gastrina sérica<sup>5</sup>.

O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de níveis elevados de gastrina e aumento da secreção ácida gástrica basal, refratária ao tratamento ou ainda úlceras maiores associadas a litíase renal e doença pituitária<sup>3,8,9,10</sup>.

Pacientes com SZE mais agressiva cursam com<sup>10,11,12</sup>:

- Altos níveis séricos de gastrina
- Diagnóstico concomitante dos demais tumores associados com Zollinger Ellison
- Curta duração do ZE e associação com metástase hepática
- Metástases ósseas e hepáticas mais freqüentes
- Associação com tumores carcinóides
- Associação com hipercortisolismo - Doença de Cushing

A terapia mais apropriada é o uso de inibidores de bomba de prótons que inibem a secreção ácida e aliviam os sintomas dos pacientes<sup>3,6,12</sup>.

Não há evidências de que a intervenção cirúrgica diminui a mortalidade e a incidência de metástases<sup>2,3</sup>. Alguns autores preconizam a cirurgia de pacientes com ZES que persistem sintomáticos após a correção do hiperparatireoidismo. A cirurgia inclui duodenectomia e pancreatectomia subtotal<sup>6,13</sup>. Também tem sido sugerida remoção cirúrgica de toda lesão maior que 2,5 a 3 cm<sup>3,6</sup>.

Para pacientes com metástases pode-se tentar embolização da artéria hepática, uso de octreotíde ou quimioterapia com estreptozocina associada a doxorrubicina<sup>2,3,6,13</sup>.

#### • Insulinoma

O segundo tumor das ilhotas pancreáticas mais freqüente é o insulinoma, correspondendo por 10 a 35% das neoplasias pancreáticas na MEN 1<sup>3,4</sup>. Quatro a 10% dos pacientes com insulinoma apresentam MEN 1<sup>3,6</sup>. Geralmente são tumores pequenos, podem ser múltiplos e associados a outros tumores de ilhotas pancreáticas. Habitualmente aparecem antes dos 20 anos<sup>3</sup>.

O diagnóstico é feito na presença da Tríade de Whipple determinada por hipoglicemia, laboratório com glicemia  $\leq 45\text{mg/dl}$  e melhora do quadro com ingestão de glicose ou por aplicação endovenosa de glicose hipertônica. Cursa com hiperinsulinemia ou até mesmo insulinemia normal, não suprimida, detectada em vigência de uma glicemia  $\leq 45\text{mg/dl}$ <sup>12</sup>. O peptídeo C, secretado em quantidades equimoleculares com a insulina também se encontra elevado, frente ao achado de hipoglicemia<sup>2,3,5</sup>.

A cirurgia é o tratamento de escolha para os insulinomas<sup>3,4</sup>. Realiza-se pancreatectomia distal com enucleação de tumores presentes na cabeça e corpo do pâncreas<sup>13</sup>. O diazóxido pode ser utilizado para manejo da hipoglicemia em pacientes com insulinoma inoperável ou sem controle após cirurgia. Terapias alternativas são octreotíde e infusão contínua de glucagon ou glicose<sup>2,3,12</sup>.

#### • Glucagonomas

São tumores produtores de glucagon, hormônio produzido pelas células  $\alpha$  pancreáticas, presente em 3 a 5% dos pacientes com MEN 1. Cursa com diabetes *mellitus* e eritema bolhoso migratório. São tumores únicos e grandes, que metastatizam rapidamente para os ossos e fígado<sup>12</sup>.

#### • Somatostatina

São tumores produtores de somatostatina, hormônio antagonista à insulina produzido pelas células D pancreáticas. Caracteriza-se pela tríade: diabetes *mellitus*, esteatorréia e colelitíase. São mais esporádicos ocorrendo raramente como parte MEN 1. Tratamento é feito pela remoção cirúrgica do tumor. Na presença de metástases utiliza-se o tratamento com octreotíde<sup>12,14</sup>.

É necessário saber que outros tumores podem secretar somatostatina como os tumores pulmonares, carcinoma medular de tireóide, feocromocitoma e paraganglioma, compondo a síndrome carcinóide<sup>12,13,14</sup>.

#### • Vipomas

São tumores de ilhotas pancreáticas de células não beta, produtores de peptídeo intestinal vasoativo (VIP). A manifestação clínica mais importante é diarreia profusa, cursando com perda de bicarbonato pelas fezes; o vermelhidão cutâneo (*flush*) também é comum. A hiperprodução do VIP também faz parte da síndrome carcinóide. São malignos e já metastáticos quando se faz o diagnóstico<sup>2,3,12,13,14</sup>.

O tratamento é feito pela remoção cirúrgica do tumor. Na presença de metástases utiliza-se o octreotíde, embolização da artéria hepática ou quimioterapia com estreptozocina<sup>3,12,13</sup>.

### Outros Tumores Associados a MEN 1

Os tumores carcinóides ocorrem em 3 a 5% dos pacientes com MEN 1<sup>3,5</sup>. Podem estar localizados nos brônquios, trato gastrointestinal ou timo<sup>2,3,5</sup>. São mais freqüentes em homens e geralmente são assintomáticos<sup>2,5</sup>. O tumor carcinóide de timo é bastante agressivo e tem mal prognóstico. Tem sido recomendada timectomia profilática concomitante a paratireoidectomia em homens com MEN 1<sup>2,5</sup>.

Adenomas adrenocorticais podem ocorrer em até 36% dos pacientes com MEN 1<sup>2</sup>. Habitualmente são não funcionantes<sup>2,3</sup>.

A tireóide pode ser acometida (adenomas, bóciós e carcinomas) em 5 a 30% dos casos de MEN 1<sup>3</sup>.

Os lipomas são vistos em até 1/3 dos indivíduos com a doença<sup>3</sup>.

### RASTREAMENTO BIOQUÍMICO E GENÉTICO DE MEN 1

O principal objetivo do rastreamento é a redução da morbimortalidade por meio do diagnóstico precoce<sup>2,3</sup>.

A exclusão precisa de portadores desta patologia só pode ser feita através da análise mutacional do gene MEN 1 com o uso de técnica de reação em cadeia de polimerase<sup>2,3</sup>.

O rastreamento deve ser realizado em pacientes com história familiar de MEN 1, com história de tumores endócrinos múltiplos, na presença de Síndrome de Zollinger-Ellison ou nos casos de hiperparatireoidismo primário por hiperplasia das paratireóides ou recidiva após paratireoidectomia<sup>3</sup>.

Não há consenso sobre a idade em que se deve iniciar o rastreamento. A maioria dos portadores do síndrome não desenvolvem tumores malignos antes dos 18 anos de idade<sup>2</sup>. Alguns autores advogam que o rastreamento seja iniciado na infância e siga indefinidamente<sup>3</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Os tumores relacionados a MEN 1 são de difícil prevenção e cura, devido à associação desta síndrome com tumores localizados em pulmão, pâncreas, duodeno ou timo. O controle dos portadores da síndrome confere-lhes maior longevidade, o que é paradoxalmente ligado à associação com outros tumores de grande malignidade<sup>12,14</sup>.

### O diagnóstico é feito:

1. Conforme a clínica de hipersecreção hormonal;
2. Dosagens hormonais da hipersecreção;
3. Cromogranina A é apontada como um marcador promissor de tumores pancreáticos. Pode apresentar resultados falso positivo em pacientes portadores de insuficiência renal ou hepática e doenças inflamatórias do intestino. Este exame não deve ser empregado como método de *screening* em pacientes sem suspeita de MEN 1<sup>12</sup>.
4. Diagnóstico de Imagem:

Ecografia abdominal, ecografia trans-esofágica (carcinóides intestinais e pancreáticos, insulinas), tomografia computadorizada, ressonância magnética (timomas, tumores hipofisários e adrenais) podem ser realizados a cada 3 ou 5 anos<sup>2</sup>.

O uso de marcadores como Tecnécio 99 sestamibi (na suspeita de tumores de paratireóide), octreotídio ou arteriografia seletiva com dosagem hormonal arterial direta (quando clínica de insulinooma), são possíveis de serem feitos na investigação clínica. Exames dispendiosos como a tomografia 18F-dopa por emissão de pósitrons, ou mesmo a combinação de 2 ou mais exames de imagem aos exames hormonais têm contribuído em muito para o diagnóstico precoce das MEN1<sup>1,2,12,13,14</sup>.

## Referências

1. ARNOLD, A. Definition and genetics of multiple endocrine neoplasia type 1. **Up to date** 13.3. 2006 mar.
2. HOFF, A.O; HANACHE, O.M. Neoplasia endócrina múltipla tipo1: Diagnóstico clínico e molecular e tratamento das doenças associadas. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab** 2005; 49(5):735-746.
3. VILAR, L; CANADAS, V; CASTELLAR, E; MOURA, E. Neoplasias endócrinas múltiplas. In Vilar L. et al **Endocrinologia clínica Medsi** 2006; 891-897.
4. MALONE, J.P; SRIVASTANA, A; KHANDORI, R. Hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia. **Otolaryngol Clin N Am** 2004; 37: 715-716.
5. ARNOLD, A. Clinical manifestations and diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1. **Up to date** 13.3. 2006 mar.
6. ARNOLD, A. Approach to therapy in multiple endocrine neoplasia type 1. **Up to date** 13.3. mar 2006.
7. JOHNATHAN, G; SEBAG, F; MAWEJA, S; et al Subtotal paratireoidectomy as an adequate treatment for primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. **Archives of surgery** 2006; 141(3):235-239.
8. Guo, S. S; Sawicki, M.P. Molecular and genetic mechanisms of tumorigenesis in multiple endocrine neoplasia type 1. **Molecular endocrinology** 2001; 15(10):1653-54.
9. VERGES B, BOUREILLE, F, GOUDET P, et al. Pituitary disease in MEN Type I (MEN1): Data from the France-Belgium MEN1 Multicenter Study. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87:457.
10. PADBERG, B, SCHRÖDER, S, CAPELLA, C, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) revisited. **Virchows Arch** 1995; 426:541.
11. GIBRIL, F, SCHUMANN, M, PACE, A, JENSEN, RT. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. **Medicine (Baltimore)** 2004; 83:43.
12. LARSEN: WILLIAMS **Textbook of Endocrinology**, 10th ed., 2003; 1717-1747, Elsevier Chapter 36 - Multiple Endocrine Neoplasia Robert F. Gagel Stephen J. Marx.
13. VIOLA K, SOSA J **Current advances in the diagnosis and treatment of pancreatic endocrine tumors. Current Opinion in Oncology.**2005; 17(1):24-27.
14. BRANDI M L, GAGEL R F, ANGELI A, BILEZIKIAN J P, BECK-PECCOZ P, et al. Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2 **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** 2001;86(12):5658 –5671.

Recebido em 28-12-2005

Revisado em 12-01-2006

Aceito em 16-01-2006

# ARTIGO DE REVISÃO

## NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA 2 REVISITADA

THAISA HOFFMANN JONASSON<sup>1</sup>  
CAROLINE FERNANDA LUZ MARTINS<sup>1</sup>  
MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA<sup>1,2</sup>

Descritores: NEM, Hiperparatireoidismo, Feocromocitoma, Carcinoma Medular de Tireóide, Proto-oncogene RET  
Key-words: MEN, Hyperparathyroidism, Pheochromocytoma, Carcinoma Medullary Thyroid, RET proto-oncogene

### Resumo

O termo Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 existe desde 1968 para identificar uma síndrome caracterizada pela presença de carcinoma medular de tireóide (CMT), feocromocitoma e hiperparatireoidismo. Subdivide-se em 2A, 2B, carcinoma medular de tireóide familiar (CMTF) e outras formas hereditárias. Sua patogênese baseia-se em mutações no proto-oncogene RET. CMT é o primeiro tumor a ser diagnosticado e manifesta-se clinicamente como um nódulo ou massa cervical. O hiperparatireoidismo ocorre em cerca de 10-20% dos pacientes com MEN 2A, acometendo, geralmente, todas as glândulas paratireóides. O feocromocitoma ocorre após os 10 anos de idade em aproximadamente 10-50% dos portadores genéticos do MEN 2A, dependendo da mutação. Esse artigo tem por objetivo revisar os principais aspectos clínicos, genéticos, diagnóstico e tratamento dessa síndrome. **Endocrinol.diabetes clin exp 2006;2:490-496.**

### Abstract

The term Type 2 Multiple Endocrine Neoplasia exists since 1968 to identify a syndrome characterized by medullary thyroid tumor, pheochromocytoma and hyperparathyroidism. It is subdivided in 2A, 2B, familial medullary thyroid carcinoma and other hereditary forms. Its pathogenesis is based on proto-oncogene RET mutations. MTC is the first tumor diagnosed and manifest clinically as a cervical nodule or mass. The hyperparathyroidism occurs in about 10-20% of patients with MEN 2A and affects, frequently, all the parathyroid glands. It occurs, usually, after 10 years old in about 10-50% of MEN 2A gene carriers, depending on the mutation. This article aims at review the main clinics, genetics aspects, diagnostic and treatment this syndrome. **Endocrinol.diabetes clin exp 2006;2:490-496.**

### INTRODUÇÃO

Em 1959 John Sipple atendeu um paciente em crise hipertensiva que foi a óbito. Durante a autópsia, Sipple encontrou um aumento de volume das adrenais, de uma das paratireóides e dois tumores de 2cm em cada lobo da tireóide. Pesquisando na literatura encontrou 5 casos iguais ao seu. Descreveu o caso como uma doença de caráter familiar<sup>1</sup>.

O termo neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN 2) foi sugerido em 1968 por Steiner e cols. para diferenciar uma síndrome clínica caracterizada pela presença de carcinoma medular de tireóide (CMT), feocromocitoma e hiperparatireoidismo da síndrome de Werner ou neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN 1), que acomete as glândulas paratireóides, pâncreas e hipófise<sup>2</sup>.

A MEN 2 se subdivide em 2A, 2B, carcinoma medular de tireóide familiar (CMTF) e outras formas hereditárias.

A denominação neoplasia endócrina múltipla refere-se a distúrbios distintos, geneticamente determinadas e caracterizadas pelo acometimento de hiperplasia e/ou neo-

plasia em uma ou mais glândulas no mesmo indivíduo<sup>3</sup>. A MEN 2 é causada por ganho de função ou ativação do proto-oncogene RET e, ao contrário do MEN 1, pode ser reconhecida precocemente através da malignidade das células C da tireóide cursando com carcinoma medular de tireóide<sup>4</sup>.

A síndrome neoplásica progride rapidamente de alterações histológicas tipo hiperplasia para adenoma ou carcinoma. A hiperplasia é multicêntrica derivada de, provavelmente, um único clone. Mutações ativadoras heterozigóticas do proto-oncogene RET podem ser responsáveis pelo estímulo hiperplásico enquanto que a progressão da doença requer outros estímulos<sup>5</sup>. Na MEN 2 ocorre mutação localizada no gene 10q11<sup>2,4</sup>.

MEN 2A	MEN 2B
- CMT (95%)	- CMT (90%)
- Hiperparatireoidismo (10-20%)	- Feocromocitoma (45%)
- Feocromocitoma (30-50%)	- Não afeta paratireóide (raro) <sup>31</sup>
- Aparência física normal	

### PATOGÊNESE

Proto-oncogene RET, gene responsável pela MEN 2A, foi identificado em 1993, apresenta 21 éxons e codifica um receptor tirosino-quinase expresso nas células derivadas da crista neural. A proteína RET é constituída por 3 domínios: um domínio extracelular, que contém o peptídeo sinalizador com regiões *cadherin-like* e regiões ricas em citosina; um domínio transmembrana e uma porção intracelular contendo dois domínios tirosino-quinase (TK1 e TK2)<sup>2,12,17</sup>.

O ligante do RET é um peptídeo da superfamília do TGF- $\beta$  (*transforming growth factor*), denominado *glial neurotrophic derived factor* (GDNF), atuando via receptor GDNF- $\alpha$ , o qual, se liga à porção extracelular do RET, causando a dimerização de receptor com posterior auto-fosforilação dos resíduos tirosino-quinase, liberando fosfato, um substrato importante na cadeia do crescimento e diferenciação celular. Mutações no gene determinam uma ativação permanente do RET desencadeando o processo neoplásico<sup>2,23,27</sup>.

Mutações no proto-oncogene RET, em humanos, afetam 4 tipos de tecidos, todos derivados das células de crista neural: células C tireoidianas, células das paratireóides, células cromafins da medula adrenal e plexo autonômico entérico.

Nos pacientes portadores de MEN 2B essa mutação consiste na substituição de treonina por metionina. Mutações do tipo *missense* originárias da linhagem germinativa celular são responsáveis pela MEN 2<sup>2,3,19</sup>.

Aconselha-se a realização de testes para mutação do RET em crianças com história familiar de MEN 2A e MEN 2B a partir de 4 a 5 anos de idade com especial atenção a partir dos 12-13 anos de idade. Se teste genético positivo, cabe a indicação de tireoidectomia total e observação para detecção de hiperparatireoidismo e feocromocitoma<sup>22,25</sup>.

Os Éxons mais comumente afetados são 10, 11 e 16<sup>2,3,17</sup>.

<sup>1</sup>Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

<sup>2</sup>Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica de Curitiba

E-mail: thaisajonasson@yahoo.com.br

Mutações mais frequentemente encontradas no **CMTF e MEN 2A**:

- **éxon 10** → códons 609/ 611/ 618/ 620,
- **éxon 11** → códon 634

- **MEN 2A** : códon 634 → mais acometido<sup>28</sup>
- **CMTF**: frequência igual para os códons 618, 620, 634<sup>2</sup>.

Mutações no **códon 918 no éxon 16** (Metionina→Treonina, M918T) se associam a 95% dos casos de MEN 2B

Recentemente, foi identificada nova mutação associada ao CMTF: substituição Glicina→Cisteína no códon 533 (G533C, éxon 8) no domínio extracelular do RET.

Mutações envolvendo o domínio extracelular ativam o receptor tirosino-quinase através de dimerização ligante-independente e fosforilação cruzada. Mutações intracelulares podem interferir com a ligação do ATP intracelular do domínio tirosino-quinase do receptor. Paradoxalmente, mutações em ponto envolvendo o domínio extracelular do RET (códons 609, 618, 620) podem exercer um efeito duplo, causando a perda (doença de Hirschsprung) ou o ganho da função do RET (CMTF, MEN 2A, MEN 2B). A perda da função é resultante da diminuição dos níveis do RET na superfície celular, enquanto que o ganho é resultante da ligação inadequada de duas moléculas RET adjacentes<sup>2,17</sup>.

### CORRELAÇÕES CLÍNICAS E MOLECULARES

Estudo multicêntrico de mutações no RET, que avaliou 477 famílias com MEN 2, evidenciou que mutações códon-específico do RET se correlacionavam com os diferentes fenótipos da MEN 2. Mutações no códon 634 foram associadas à presença de feocromocitoma e hiperparatireoidismo – a mutação mais freqüente na MEN 2A foi a C634R, a qual não foi detectada em nenhum caso de CMTF. Mutações nos códons 768 e 804 foram identificadas unicamente em casos de CMTF e no códon 918 especificamente na MEN 2B<sup>3,24</sup>.

Alguns autores têm sugerido classificação de risco de malignização de acordo com a localização das mutações<sup>17</sup>.

Códons de Alto Risco	Risco intermediário	Baixo risco
634	790	804
618	620	768
	611	

Outros estudos, no entanto, têm mostrado ampla variedade clínica e agressividade tumoral associadas às mutações no RET em códons classicamente descritos como de baixa atividade (ex: 804), indicando que mutações idênticas podem se comportar de modo diferente em um grupo com mesmo *background* genético<sup>18</sup>.

Pacientes com mutações no códon 634, consideradas de alto risco, também apresentam grande heterogeneidade clínica na MEN 2A. Indivíduos com a mutação C634R apresentavam significativamente mais metástases à distância que indivíduos com a mutação C634Y (cisteína-tirosina no códon 634), sugerindo que trocas específicas, nesse códon podem alterar a evolução natural da doença na MEN 2A<sup>19</sup>.

Um outro aspecto na MEN 2 é o aparecimento do CMT em indivíduos cada vez mais jovens através das gerações, sugerindo a participação de outros eventos moleculares no início do processo neoplásico<sup>18</sup>.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Neoplasia endócrina múltipla de transmissão autossômica dominante com alta penetrância. Cerca de 95% dos adultos portadores de MEN 2 têm chance de desenvolver carcinoma medular de tireóide; 20 a 30% apresentam feocromocitoma e/ou tumores ou hiperplasia de paratireóide. A síndrome mais freqüente é a MEN 2A (75%). O diagnóstico é feito quando o paciente apresenta 2 ou mais tumores pertencentes à síndrome<sup>4,5,6</sup>.

CMT é o primeiro tumor a ser diagnosticado e manifesta-se clinicamente como um nódulo ou massa cervical. Em aproximadamente 50% dos casos os pacientes já apresentam comprometimento em linfonodos cervicais ao diagnóstico. As metástases à distância e os sintomas paraneoplásicos são mais tardios. Usualmente é precedido por hiperplasia celular e tem distribuição multifocal e multicêntrica. Apresenta pico de incidência na terceira/quarta décadas de vida nas formas MEN 2A e CMTF; a MEN 2B cursa com início mais precoce, sendo comum o diagnóstico na infância<sup>4,7,8</sup>.

O hiperparatireoidismo ocorre em cerca de 10-20% dos pacientes com MEN 2A, acometendo com freqüência todas as glândulas paratireóides. A lesão histológica mais comumente observada nos estágios iniciais é a hiperplasia e nos estágios mais avançados é a lesão adenomatosa<sup>2</sup>.

A MEN 2A pode ser dividida em 3 subtipos fenotípicos<sup>2</sup>:

- **MEN 2A -1** → Os 3 componentes estão presentes:
  - CMT
  - Feocromocitoma
  - Hiperparatireoidismo
- **MEN 2A- 2** → 2 componentes:
  - CMT
  - Feocromocitoma
- **MEN 2A- 3** → 2 componentes:
  - CMT
  - Hiperparatireoidismo

A MEN 2B apresenta um fenótipo único, que inclui ganglioneurose difusa de língua, lábios, olhos e do trato gastrointestinal. O envolvimento gastrointestinal pode causar diarreia e constipação intermitente, dor abdominal, megacólon e, ocasionalmente, obstrução intestinal<sup>4,6</sup>.

Outro aspecto importante da MEN 2B é o hábito marfanóide com dedos e extremidades longas, hiperextensão de articulações e anormalidades epifisárias<sup>7,10</sup>.

O CMTF consiste na presença isolada de CMT em, pelo menos, 4 membros da família<sup>2</sup>.

### DOENÇAS ASSOCIADAS A MEN 2

**Doença de Von Hippel Lindau:** é associada tanto a MEN 2A como 2B. Caracteriza-se por doença neoplásica, multisistêmica identificada também no feocromocitoma familiar. Cursa com: angioma retiniano, hemangioblastoma cerebelar, tumores renais, pancreáticos e epididimais. É difícil o diagnóstico precoce<sup>32</sup>.

**Doença de Von Recklinghausen:** alteração genética no cromossomo 7 que cursa com tumores das células de Schwann, carcinóide duodenal e alteração do fator de crescimento neural<sup>32</sup>.

**Líquen Plano:** outras associações raras de MEN 2A incluem lesão pruriginosa da região escapular caracterizada pela deposição de substância amilóide, conhecida como líquen amilóide cutâneo (CLA). Aparece antes da clínica do feocromocitoma em geral aos 18 anos. Representa um marcador fenotípico MEN 2A. Conduta diagnóstica: Biopsia de pele<sup>4,6,29</sup>.

**Doença de Hirschsprung**<sup>4,6,29,33</sup>: anomalia congênita



nita que tem como característica intrínseca a ausência dos neurônios intramurais dos plexos nervosos parasimpáticos (Meissner e Auerbach), afetando o intestino grosso, em geral, nos seus segmentos mais distais, como o reto e o cólon sigmóide. Principais sinais e sintomas da doença são a distensão abdominal que ocorre logo após o nascimento, com presença de vômitos e retardo de mais de 48 horas na passagem do mecônio, sem que haja um fator mecânico obstrutivo reconhecido de imediato<sup>36</sup>.

## TUMORES OU HIPERPLASIA BILATERAL DAS PARATI-REÓIDES

Os tumores ou hiperplasia de células produtoras de paratormônio (PTH), são bilaterais, com clínica semelhante ao hiperparatireoidismo isolado. O hiperparatireoidismo acomete 5-20% dos pacientes com MEN 2A que apresentam mutações no códon 634. Ocorre geralmente após a terceira década de vida<sup>31</sup>. O hiperparatireoidismo do MEN 2A é oculto e freqüentemente não diagnosticado, provavelmente ligado a mutações do RET nas paratireóides<sup>8</sup>. Hiperparatireoidismo relacionado a MEN 2A tem aparecimento lento, clínica moderada e manifesta-se por hipercalcemia assintomática, embora hipercalcúria e cálculos renais possam ocorrer<sup>27,30,31</sup>.

Ao contrário do hiperparatireoidismo esporádico, tem maior prevalência em sexo masculino, com início entre a segunda e quarta décadas de vida<sup>10</sup>. Existe uma forte associação entre o hiperparatireoidismo e carcinoma medular de tireóide<sup>10,11</sup>. A hiperplasia bilateral é a alteração histológica mais comum, com um ou mais adenomas<sup>9,10,11,31</sup>.

### Diagnóstico

O diagnóstico é feito pela clínica e dosagens elevadas de paratormônio (molécula intacta) e cálcio semelhante ao hiperparatireoidismo não familiar<sup>30</sup>. O hiperparatireoidismo é o sintoma mais comum da síndrome. Toda vez que se tiver um diagnóstico de hiperparatireoidismo os outros componentes da síndrome devem ser rastreados<sup>30</sup>.

### Tratamento

Os critérios para o tratamento segue as mesmas regras do hiperparatireoidismo isolado<sup>15,16</sup>:

- hipercalcemia sintomática
- nefrolitise
- hipercalcúria
- evidência de doença óssea.

Alguns centros relatam diminuição do hiperparatireoidismo em pacientes que sofreram intervenção precoce de CMT através de tireoidectomia<sup>11</sup>.

Não há consenso quanto à melhor técnica cirúrgica. Os procedimentos mais utilizados são paratireoidectomia

total com autotransplante, paratireoidectomia subtotal preservando uma parte bem vascularizada de uma das glândulas ou a ressecção de uma única paratireóide<sup>2</sup>.

Tem alto índice de recorrência pós paratireoidectomia subtotal, diferente do hiperparatireoidismo esporádico<sup>12</sup>.

## CARCINOMA MEDULAR DE TIREÓIDE (CMT)

É um tumor de células parafoliculares ou células C produtoras de calcitonina. Este tipo de tumor pode fazer parte da MEN 2A e 2B (25%), de forma isolada (75%), em casos familiares, ou de forma esporádica. Freqüentemente precedem o feocromocitoma<sup>23,30</sup>. São responsáveis por 10% dos casos das neoplasias de tireóide.

A grande maioria dos CMT é esporádica sendo 25% deles de caráter familiar (CMTF). Nas MEN 2A e CMTF a incidência é em torno da terceira década sendo bem mais precoce nas MEN 2B, e em torno dos 50 a 60 anos no CMT esporádico. É importante reconhecer que os CMT esporádicos têm mutações na linhagem germinativa do RET que são herdadas<sup>14,15</sup>.

CMT é raramente observado em portadores genéticos antes dos 10 anos de idade; sua prevalência aumenta com a idade, atingindo 25% aos 13 anos e 70% aos 70 anos de idade<sup>31</sup>. O teste de estimulação com pentagastrina é positivo em cerca de 20% dos portadores genéticos aos 10 anos; em 50% aos 13; 65% aos 20 e 95% aos 30 anos<sup>31</sup>.

As células da tireóide têm origem na crista neural com características APUD e por isso pode estar associado a outros tumores, com a mesma origem<sup>7</sup>. Inicialmente o tumor aparece como hiperplasia de células C, multicêntrico, bilateral, manifestando-se em idade precoce (07 aos 20 anos)<sup>30</sup>.

As células C produzem tirocalcitonina cuja principal função é a inibição da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. As células C possuem receptor de cálcio semelhante ao da paratireóide, liberando calcitonina na presença de hipercalcemia. Os níveis de calcitonina correlacionam-se com o tamanho do tumor<sup>26</sup>. O diagnóstico histológico é baseado no encontro de células C em maior número - cerca de 7 por folículo - distribuídas de maneira difusa infiltrando a membrana e destruindo os folículos<sup>11,13</sup>.

A clínica é de um nódulo isolado na região anterior do pescoço e diarreia. A diarreia pode ser pela produção de tirocalcitonina e/ou VIP ou pela associação de lesões estruturais de inervação do intestino. Em crianças, é freqüente achado de diarreia. O CMT é freqüentemente multifocal apresentando áreas de hiperplasia das células C em locais distantes do tumor primário<sup>4,12,20</sup>. Tem um comportamento mais agressivo comparados com os carcinomas diferenciados

CARCINOMA MEDULAR DE TIREÓIDE – ACHADOS CLÍNICOS				
	CMTF	MEN 2A	MEN 2B	CMT esporádico
Mutação RET - éxons	10,11,13,14,15	10,11	16	13,15,16
CMT	100%	100%	100%	100%
Idade de manifestação clínica	20-50	<20	<10	30-60
Multicentricidade	100%	100%	100%	<30%
Bilateralidade	100%	100%	100%	<30%
Hiperplasia céls. C	100%	100%	100%	Raro
Feocromocitoma	0%	10-60%	50%	0%
Hiperparatireoidismo	0%	5-20%	0%	0%
Líquen amilóide cutâneo	0%	<5%	0%	0%
Ganglioneuromatose	0%	0%	100%	0%
Dismorfismo	0%	0%	100%	0%

Tabela 1: Adaptado da referência 31.

de tireóide, mas, com melhor prognóstico em relação aos que ocorrem em casos familiares.

### Carcinoma Medular de Tireóide Esporádico

CMT esporádico se apresenta como unifocal e unilaterial em 70-75% dos casos<sup>23</sup>. O diagnóstico geralmente ocorre na quinta ou sexta décadas de vida. Deleções de supressores tumorais e mutações somáticas no RET se associam ao CMT esporádico. A mutação somática M918T está presente em cerca de 1/3 dos casos. A presença dessa mutação tem sido associada à recorrência tumoral e a um pior prognóstico.

Clinicamente, o tumor se caracteriza como nódulo único ou massa tireoidiana associada a linfadenomegalia cervical ou a outros sintomas locais. Raramente pode estar associado à diarreia, rubor ou doença metastática.

A abordagem terapêutica do CMT esporádico é similar àquela descrita para o CMT hereditário.

Na presença de nódulo de tireóide, alguns achados clínicos podem sugerir malignidade:

- Localização no terço superior do nódulo;
- Dor em região cervical espontânea e que aumenta com a palpação do nódulo;
- Presença de quadro diarréico associado, que aparece em pacientes com um grande tumor<sup>31</sup>.

### Carcinoma Medular Familiar de Tireóide

É uma variante do MEN 2A com predisposição somente ao CMT e não aos outros tumores que acompanham a síndrome. Incide em torno dos 50 anos. Não se sabe porque não desenvolvem os outros tumores já que a mutação do RET é a mesma<sup>6</sup>.

Apresentação clínica numa fase mais avançada da vida e um prognóstico relativamente mais favorável tem sido observados nos pacientes com mutações no códon 609, nos éxons 13,14 ou 15, quando comparados aos portadores de mutações no códon 634<sup>31</sup>.

#### Diagnóstico

##### Clinico

- Nódulo de tireóide biopsiado por punção aspirativa com agulha fina.
- Sempre ter em mente este diagnóstico se o paciente cursa com diarreia.
- História familiar.
- Pode em casos raros ser acompanhado de Síndrome de Cushing por hiperprodução de ACTH<sup>11,16</sup>.

##### Histopatológico

- Primeira alteração observada: hiperplasia célula C (vista em, virtualmente, todos os pacientes com CMT hereditário); Estágios: hiperplasia → hiperplasia no-

dular → carcinoma microscópico → tumor grosseiramente detectável:

- Células são arredondadas ou poligonais separadas por estroma fibroso, formando uma variedade de modelos que podem variar de estrutura trabecular sólida até estrutura semelhante a uma glândula;
- Os núcleos são usualmente uniformes;
- O citoplasma é eosinofílico com aparência granular fina;
- Depósitos amilóides geralmente são vistos em 60-80% dos tumores;
- Em todos os casos, o diagnóstico de CMT é feito se a imunohistoquímica é positiva para calcitonina e antígeno carcinoembrionário<sup>31</sup>.

#### Laboratorial

Quanto à dosagem de calcitonina (CT), estudos mostram que a falta de diagnóstico pela não realização de dosagem plasmáticas de CT ou pela falta de padronização dos laboratórios na determinação deste hormônio, torna difícil determinar um valor que possa servir de "cutt off" para rastrear os casos suspeitos, principalmente em crianças<sup>10,11,12,13,14,16,17</sup>. A quantidade circulante de CT é proporcional ao tamanho do tumor.

Tumores muito pequenos têm alteração da CT apenas na prova da pentagastrina<sup>11</sup>. As provas com cálcio e pentagastrina com dosagem CT não diferem entre si em relação à sensibilidade e especificidade, CT > 1000pg/ml é diagnóstico de CMT. No entanto, já estão em desuso devido à baixa especificidade e pela disponibilidade dos testes genéticos.

A CT basal e sob-estímulo são úteis na detecção, no manejo pós-cirúrgico dos pacientes afetados ou com risco de apresentar a doença; mas pode apresentar resultados falso-positivos e falso-negativos em cerca de 25% dos casos<sup>10,11,14,16</sup>.

#### Imagem

Ecografia de tireóide realizada com transdutor de alta frequência (7,5-13MHz) tem se tornado o primeiro passo na avaliação de nódulos de tireóide. Ela pode detectar nódulos pequenos com 3mm e cistos de 2mm. O tamanho, o número de lesões nodulares e seus componentes (sólido, cístico ou misto) são adequadamente definidos com essa técnica<sup>31</sup>.

Ecografia com sinais de nódulo suspeito: bordas irregulares, nódulo >1cm em familiares de portadores de CMT ou MEN 2, hipocogenicidade, presença de halo periférico, microcalcificações e hipervascularização intranódulo no Doppler<sup>14,16</sup>.

No entanto, o valor preditivo da ecografia é baixo e alguns nódulos hiperecóticos são malignos. Por isso, todos os nódulos de tireóide devem ser submetidos à

CARCINOMA MEDULAR DE TIREÓIDE <sup>14,15</sup>				
Tipo	Localização	Genética	Associação	Proto-oncogene RET
Esporádico	Unilateral	Não	Nenhuma	Rara
MEN 2A	Bilateral	AD	Feocromocitoma Hiperparatireoidismo	Usual
MEN 2B	Bilateral	AD	Hábito marfanóide Feocromocitoma Neuomas	Mutação intracelular
Carcinoma medular familiar	Bilateral	AD	Não	Usual

Tabela 2 - AD = autossômico dominante

PAAF<sup>31</sup>.

### Agressividade e produção hormonal:

O CMT familiar que se desenvolve em idade adulta é mais agressivo que o CMT da MEN 2B<sup>18</sup>.

CMT apresenta células C que produzem uma variedade grande de substâncias, incluindo: calcitonina (CT), *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), antígeno carcinoembrionário (CEA), somatostatina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), peptídeo intestinal vasoativo (VIP), prostaglandinas, serotonina e outros<sup>24</sup>.

### Tratamento

#### 1. Cirurgia

É procedimento de escolha no tratamento das doenças relacionadas a MEN 2A. Tratamento primário é a tireoidectomia com dissecação dos linfonodos cervicais (compartimento central e cadeias cervicais bilaterais)<sup>6</sup>.

Se a tireoidectomia total for realizada até os 2 anos de idade, a dissecação eletiva de linfonodos centrais não precisa ser realizada, mesmo nos pacientes com mutações de alto risco; mas, após os 2 anos, o risco de metástases em linfonodos aumenta, com indicação de ressecção do compartimento central<sup>25</sup>.

A recorrência é um fator importante no seguimento desses pacientes. Indivíduos sintomáticos ou com doença cervical progressiva, sem evidência de metástases à distância, são candidatos a um novo procedimento cirúrgico. Já aqueles com curso indolente da doença, tratamento cirúrgico inicial adequado e métodos de imagem negativos podem ser acompanhados de forma conservadora<sup>15,16,25,26</sup>.

Existe consenso quanto à indicação de tireoidectomia profilática nos indivíduos carreadores. No entanto, a extensão e o momento ideal do procedimento cirúrgico ainda são aspectos controversos<sup>25,26</sup>.

Nos indivíduos com **MEN 2A**, a indicação do momento ideal da tireoidectomia pode variar de acordo com o tipo de mutação:

- mutações nos **códons 634 e 618** → entre 5 e 7 anos (por serem mais agressivos);
- mutações nos **códons 611, 620, 790** (risco intermediário) → antes dos 14 anos;
- mutações nos **códons 768, 804** (baixo risco) → antes dos 20 anos.

Nas famílias portadoras de mutações no códon 804 em que há hiperplasia de células C, recomenda-se tireoidectomia por volta dos 6 anos<sup>22</sup>.

Na **MEN 2B**, o procedimento deve ser indicado o mais precoce possível, sendo recomendado antes dos 6 meses de vida<sup>22,26,27</sup>.

Diferente do que acontece no carcinoma diferenciado de tireóide, não há terapia sistêmica efetiva para carcinoma medular de tireóide. Suas células não concentram iodo radioativo, não respondem à radiação externa e nem a quimioterapia<sup>23</sup>.

#### 2. Outros tratamentos

Quimioterapia apresenta resultados limitados no tratamento do CMT, não altera sobrevida desses pacientes.

A resposta à radioterapia também é considerada insatisfatória nos pacientes com CMT. Alguns pacientes com tumores inoperáveis, especialmente àqueles com metástases ósseas, podem se beneficiar com o tratamento radioterápico.

O uso de octreotida e  $\alpha$ -interferon em pacientes com doença metastática avançada pode reduzir os níveis de calcitonina e melhorar os sintomas relacionados aos níveis elevados do hormônio, tais como rubor e diarreia<sup>34</sup>. Melhoram também os níveis de antígeno carcinoembrionário, mas não

apresentam efeito no volume tumoral. Está sendo testada, em animais, a terapia oral com inibidor RET tirosino-quinase<sup>34</sup>.

### FEOCROMOCITOMA

Em geral ocorre após os 10 anos de idade em aproximadamente 10-50% dos carreadores genéticos do MEN 2A, dependendo da mutação e é precedido pelo CMT. Na sua quase totalidade localizado na glândula adrenal. Poucos casos têm sido observados na região retroperitoneal. É bilateral em 50% dos casos diferindo do feocromocitoma esporádico.

Há progressão histológica de hiperplasia medular adrenal para lesão tumoral (feocromocitoma), comumente produzem adrenalina, mas, podem ser não produtores.

### Diagnóstico

#### Clinico

- Apresenta clínica semelhante a do feocromocitoma não associado a MEN.
- Hipertensão mantida sem resposta à medicação hipotensora, raramente presente nos estágios iniciais<sup>31</sup>
- Crises paroxísticas de hipertensão
- Cefaléia, dores no peito, hiperglicemia
- Hipotensão ortostática
- Taquicardia, sudorese

#### Laboratorial

- Dosagem de metanefrinas urinárias;
- Dosagem de metanefrinas plasmáticas;
- Dosagem de catecolaminas urinárias ;
- Dosagem de catecolaminas plasmáticas;

Em caso de tumores grandes a dosagem de metanefrinas plasmáticas tem maior sensibilidade. Existem grandes quantidades catecolmetil-transferase na membrana da célula tumoral, ligando-se avidamente às catecolaminas e metabolizando-as em metanefrinas. Neste caso a demonstração de elevação de catecolaminas plasmáticas só se faz durante crise hipertensiva<sup>35</sup>.

#### Imagem

- Ecografia tem baixa sensibilidade em tumores muito pequenos.
- Tomografia Computadorizada de abdômen.
- Metaiodobenzilguanidina (MIBG) não é uma técnica muito específica para tumores muito pequenos, porém melhor para metástases hepáticas.
- Alteração em T2 na ressonância magnética é de alta sensibilidade principalmente se associado a MIBG

### Tratamento

Adrenalectomia unilateral com observação caso o tumor do outro lado não seja diagnosticado. Não é comum clínica de crises hipertensivas graves às custas de catecolaminas produzidas pelo tumor não diagnosticado contra lateral. Tumores bilaterais ou pacientes portadores de alto risco o tratamento deve ser pela adrenalectomia bilateral. Ainda há controvérsia quanto à ressecção uni ou bilateral das adrenais<sup>2</sup>.

Uma outra abordagem terapêutica é a ressecção da medula com preservação do córtex adrenal<sup>2</sup>.

### RASTREAMENTO MEN 2

A aplicação do *screening* genético para o manejo adequado da MEN 2 possibilita diagnóstico precoce, determina a conduta terapêutica e o prognóstico da doença (Figura 1)<sup>2,4,6,15</sup>. O teste genético deve ser indicado em indivíduos afetados com a neoplasia, independente da idade do diagnóstico e esse representa o primeiro passo na investigação<sup>16,24,31</sup>.

Quando uma mutação é encontrada, ela deve ser

rastreada em todos os parentes de primeiro grau com o objetivo de identificar carreadores genéticos<sup>31</sup>. Indivíduos RET negativos estão dispensados do acompanhamento médico, não sendo necessário realizar *screening* para feocromocitoma e/ou hiperparatireoidismo. Indivíduos RET positivos devem ser submetidos a tireoidectomia total com esvaziamento cervical e à avaliação bioquímica para feocromocitoma e hiperparatireoidismo<sup>2,23,27,30</sup>. A avaliação molecular também está indicada nos casos de CMT esporádico, com o objetivo de excluir doença familiar, já que o CMT hereditário pode existir em contexto aparentemente esporádico<sup>2</sup>.

O teste da Pentagastrina tem sido usado para basear indicação de tireoidectomia quando apresenta resultados anormais. Em média, esse teste torna-se anormal por volta dos 10-13 anos de idade. Resultados *borderline* tem sido um problema, indicando sua realização subsequente num período de meses a anos, o que se torna inconveniente devido ao alto custo. A solução é a realização de cirurgia<sup>31</sup>.

### SEGUIMENTO / RASTREAMENTO DE METÁSTASES

Dosagens séricas esporádicas de calcitonina e antígeno carcinoembrionário devem ser obtidos 2 meses após a tireoidectomia, devido à meia-vida longa desses marcadores na circulação sanguínea. Níveis indetectáveis ou normais baixos de calcitonina são excelentes indicadores de uma ressecção curativa. Níveis elevados indicam necessidade de rastreamento de metástases.

A ecografia ou tomografia é indicada na suspeita de recidiva cervical. Cintilografia é recomendada na investigação de metástases ósseas. No entanto, os exames de imagem não apresentam boa sensibilidade na localização da doença oculta, o rastreamento mais invasivos apresentam melhores resultados, como a dosagens de calcitonina obtidas através de cateterização seletiva.

O rastreamento com metaiodobenzilguanidina é indicado em pacientes com níveis elevados de calcitonina, nos quais a doença não foi localizada pelos exames radiológicos.

### Referências

- 1- WOLFE HJ, MELVIN K, CERVI-SKINNER SJ, et al. C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. **N Engl J Med** 1973; 289:437-441.
- 2- MAIAAL, GROSS JL, PUÑALES MK. Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2: **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. 2005; 49:725-731.
- 3- ENG C, CLAYTON D, SCHUFFENECKER L, LENOIR G, COTE G, GAGEL RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutation and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. **JAMA** 1996; 276: 1575-9
- 4- GAGEL RF, MARX SJ. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 Elsevier Chapter 36 - Larsen: **Williams Textbook of Endocrinology**, 10th ed., 2003 Saunders, An Imprint of Elsevier 1717-1762.
- 5- DELELLIS RA, DAYAL Y, TISCHLER AS, et al. **Multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes: cellular origins and interrelationships**. **Int Rev Exp Pathol** 1986; 28:163-215.
- 6- Greenspan F., Strewer G. **Endocrinologia Básica e Clínica 5ª EDIÇÃO** Ed., Guanabara Koogan 2000, RJ cap. 24 Deft SL, Nolan L.
- 7- KAPLAN M. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America Thyroid Carcinoma 1999**. WB Saunders A et al Company Philadelphia, Changing. Concepts in the management of Hereditary and Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma GRAWER. A et al pg. 613.
- 8- LEDGER GA et al. Genetic Testing in the Diagnosis and Management of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 1995 **Ann. Inter. Med.** 28:399.
- 9- O'RIORDAIN DS, O'BRIEN T, GRANT CS, et al. Surgical management of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. **Surgery** 1993; 114:1031.
- 10- WELLS SA, DONIS-KELLER H. Current perspectives on the diagnosis and management of patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1994; 23:215
- 11- BRANDI ML, GAGEL RF, ANGELIA, BILEZIKIAN JP, BECK-PECCOZ P et al. Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2 **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** 2001; 86(12):5658 -5671.
- 12- LIPPS CJ Classification and genetics of multiple endocrine neoplasia type 2 **UpToDate** 2006.
- 13- DONIS-KELLER H. Current perspectives on the diagnosis and management of patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1994; 23:215.
- 14- MOORE W, EASTMAN RC. 2º edition 2000 Diagnostic endocrinology Ed Mosby New York Ectopic production of Hormones Chapter 20 BALL D, BAYLIN S et al.
- 15- LARSEN: **WILLIAMS Textbook of Endocrinology**, 10th ed., 2003; 1717-1747, Elsevier Chapter 36 - Multiple Endocrine Neoplasia Robert F. Gagel Stephen J. Marx.
- 16- LIPS CJ. Clinical manifestations and diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2 **UpToDate** 2006.
- 17- VIEIRA AEF, MELLO MP, ELIAS LLK et al. Molecular and biochemical screening for the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia Type 2A. **Horm Metab Res** 2002;34:202-6.
- 18- MACHENSA, GIMMO, HINZER, HOPFNER W, BOEHMBO, DRALLE H. Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86: 1104-9.
- 19- PUÑALES MK, GRAF H, GROSS JL, MAIAAL. RET códon 634 mutations in multiple endocrine neoplasia type 2: variable clinical features and clinical outcome. **J Clin Endocrinol Metab** 2003; 88:2644-9.
- 20- MACHENSA, NICCOLI-SIRE P, HOEGEL J, FRANK-RAUE K, VAN VROONHOVEN TJ, ROEHER HD, et al, and the European Multiple Endocrine Neoplasia (EUROMEN) Study Group. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. **N Engl J Med** 2003; 16: 1517-25.
- 21- GAGEL RF, et al. The Clinical Out Come Of. Prospective Screening For Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 1988 **New Engl J Med**; 318 : 478.
- 22- LEAROYD DL, et al. Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A kindred with RET codon 804 mutations. 2005. **Clinical Endocrinology**; vol 63; p 636.
- 23- FRANK J, et al. Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A e MEN 2B syndromes. 2005. **Journal of Surgical Oncology**; vol 89; p 122-129.
- 24- BORDI C. Multiple endocrine neoplasia (MEN) – associated tumors. **Dig Liver Dis**. 2004 Feb;36 Suppl 1:S31-4.
- 25- DE GROOT JW et al. Prophylactic thyroidectomy in children who are carriers of a multiple endocrine neoplasia type 2 mutation: description of 20 cases and recommendations based on the literature. **Ned ijdscr Geneesk**. 2006 Feb 11; 150(6): 311-8.
- 26- RAMOS SC, et al. Prophylactic thyroidectomy in children and young people with hereditary medullary thyroid carcinoma: a Chilean experience. **Rev Med Chil**, 2005 Sep; 133(9):1029-36.
- 27- FRANK-RAUE et al. Coincidence of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2: mutations in the RET proto-oncogene and MEN 1 tumor suppressor gene in a family presenting with recurrent primary hyperparathyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**. 2005 Jul;90(7):4063-7.
- 28- MALASKA B, et al. Multiple Endocrine Neoplasia type 2A in a kindred with C634Y mutation. **Pediatrics**, 2005 Sep; 116:468-471.
- 29- GULLU S, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2A/localized cutaneous lichen amyloidosis associated with malignant pheochromocytoma and ganglioneuroma. **J Endocrinol Invest**. 2005 Sep;28(8):734-7.
- 30- TAGLIABUE M, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. Biological and clinical aspects. **Minerva Chir**. 2004 Feb;59(1):69-74.
- 31- SCHLUMBERGER M, PACINI F. Medullary Thyroid carcinoma. In:

SCHUUMBERGER, M, PACINI, F. **Thyroid Tumors**. 2003. 305-332.

32- NEUMANN H, KIRSTE G, et al. Pheochromocytomas, Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Von Hippel Lindau Disease 1993 **New Engl J Med**. 329(21):1531.

33- ENG, C, MULLIGAN, LM. Mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2, related sporadic tumors and Hirschsprung disease. **Hum Mutat** 1997; 9:97.

34- LUPOLI, G, CASCONI, E, ARLOTTA, F, et al. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant interferon alpha-2b and octreotide. **Cancer** 1996; 78:111.

35- ESENHOFER G, KEISER H.R. et al Plasma Normethanephine and Metanephine for Detecting Pheochromocytoma in Von Hippel Lindau disease and MEN type 2 1999 **New Eng J. Med**. 340 (24): 1872.

36- SANTOS JÚNIOR JCM. Megacólon - Parte I: Doença de Hirschsprung. **Rev bras Coloproct**, 2002(3):196-209

Revisão encomendada em 11-2005  
 Revisada em 28-12-2005  
 Aceita em 18-01-2006

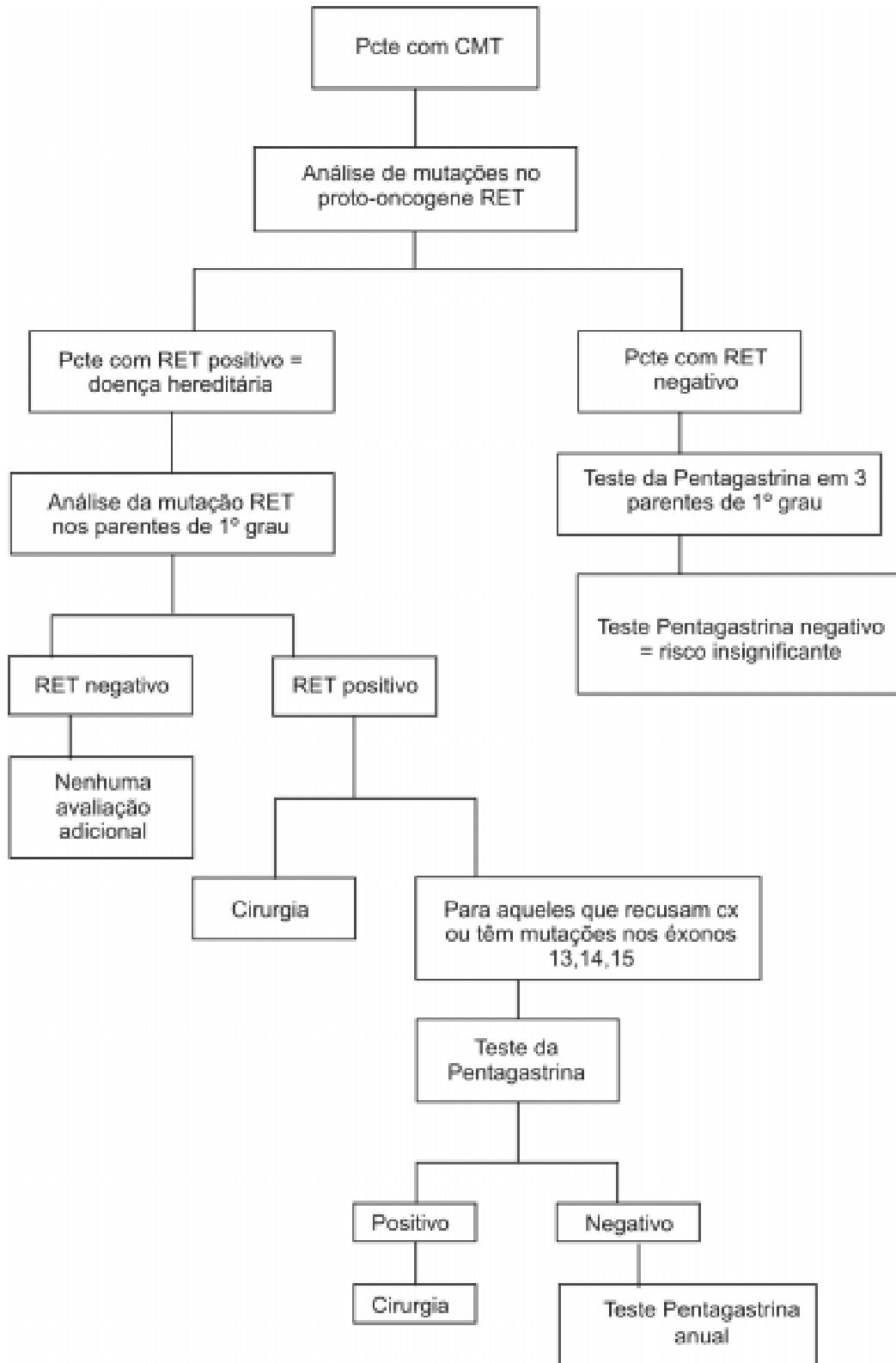


Figura 1: Teste genético no diagnóstico e manejo da MEN<sup>31</sup>.

# RELATO DE CASO

## AUTONOMIA DE UM PACIENTE IDOSO COM CÂNCER COLORETAL

JOSÉ MÁRIO TUPINÁ MACHADO\*  
GILMAR MEREZ CALIXTO\*  
LUCIANA FERNANDES SURIAN\*  
GIOVANA COELHO LUDVIG\*  
CAIO SILVEIRA DE LACERDA\*

Descritores: Câncer coloretal, Autonomia, Idoso  
Key words: Colorectal cancer, Autonomy, Elderly

### Resumo

Descrevemos um caso de adenocarcinoma de cólon sigmóide em um paciente geriátrico, independente e autônomo, que consciente de seu diagnóstico e opções de tratamento, escolhe manter-se sob a quimioterapia apesar dos efeitos colaterais deletérios e que acabaram por comprometer sua qualidade de vida. **Endocrinol.diabetes clin exp 2006;2:497-498.**

### Abstract

It describes a colorectal cancer case in a elderly patient, self-sufficient and autonomous, who knew about his diagnosis and options of treatment, choose to keep on chemotherapy despite harmful collateral effects whose worsened his quality of life. **Endocrinol.diabetes clin exp 2006;2:497-498.**

### INTRODUÇÃO

A autonomia, que segundo *Ramsay*, é a capacidade de reflexão, julgamento e escolhas sobre a própria vida, é um conceito que se torna cada vez mais importante na gerontologia<sup>5</sup>. O idoso, que normalmente tem uma maior fragilidade e dependência, tem sua capacidade de tomar decisões limitadas.

### DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente A.R.L.M., 75 anos, masculino, filósofo, autônomo e independente para as atividades de vida diária, ainda exercendo sua ocupação profissional, ex-tabagista, alcoolista, hipertenso de difícil controle por baixa adesão ao tratamento, distímico, obeso, dislipidêmico, com diagnóstico de diabetes melito há 30 dias. Estava em uso de Valsartan 160 mg/dia, Rosuvastatina 10 mg/dia, AAS 100 mg/dia, Citalopram 20 mg/dia e Metformina 850 mg 2x/dia. Vinha há três dias, apresentando dor abdominal difusa, inespecífica, principalmente em flanco esquerdo (aproximadamente, em topografia da lesão de *Herpes zoster*, tratada há três meses com Fanciclovir e analgésicos), acompanhada de anorexia, astenia e mal-estar geral. Estava há sete dias sem evacuar (relatava constipação de início recente). Sem queixas cardiorrespiratórias e geniturinárias.

Ao exame físico, apresentava-se hidratado, corado, ansioso, acianótico, icterico +/-, apresentando queilite angular, PA (deitado e em ortostatismo) = 160/112 mmHg, FC = 96 bpm, FR = 20 mrpm, T<sup>o</sup> = 36,4°C e sem alterações às ausculta respiratória e cardíaca. Abdome com RHA presentes, globoso, flácido, sem hérnias, com cicatriz cirúrgica de colecistectomia em hipocôndrio direito e fígado palpável há 7 cm do rebordo costal inferior. Sem sinais de irritação peritoneal. Mini-exame do estado mental: 29/30; teste do relógio: 15/15; fluência verbal: 15 animais/60 segundos.

Solicitados exames laboratoriais, com a hipótese diagnóstica inicial de hepatite medicamentosa, com os seguintes resultados: VHS = 15 mm, Hg = 17,6 mg/dl,

leucócitos = 6450 (sem alterações na distribuição das células), plaquetas = 134000, creatinina = 1,15 mg/dl, uréia = 50 mg/dl, anti-HIV = não-reagente, TGO = 101 u/l, TGP = 73 u/l, fosfatase alcalina = 79 u/l, GGT = 73 u/l, BD = 0,16mg/dl, BI = 0,82 mg/dl, TAP = 100% e albumina = 4,0 g/dl. Ecografia abdominal com esteatose hepática. Realizada EDA que mostrou esofagite, pangastrite, duodenite e monilíase em toda a laringo-faringe, com teste da urease positivo. Decidiu-se, então completar a investigação abdominal (também devido às evidências de imunodepressão) com a colonoscopia, que evidenciou lesão vegetante em transição de cólon descendente e sigmóide, endurecida, friável, sem dificultar a passagem do aparelho.

O paciente foi submetido à retossigmoidectomia abdominal, tendo diagnóstico anátomo-patológico da peça cirúrgica de adenocarcinoma túbulo-viloso, moderadamente diferenciado, invasor em muscular própria, com embolização ângio-linfática e metástase em linfonodo (T2 N1 Mx; Dukes C)<sup>1,2</sup>.

Iniciada quimioterapia com Capecitabina, o paciente evoluiu com insuficiência coronariana grave, necessitando de revascularização miocárdica, sem perda de função (fração de ejeção ao Ecodoppler = 76%). Após alta, reiniciou o quimioterápico e duas semanas após, evoluiu com sintomatologia compatível com insuficiência cardíaca classe IV (NYHA), com uma fração de ejeção de 22%. Foi indicada a suspensão da droga pela equipe médica por esse ser um dos possíveis efeitos colaterais do fármaco, o que não foi aceito pelo paciente, ainda que sabendo do risco iminente de morte.

### DISCUSSÃO

O caso clínico vem ilustrar o conceito de autonomia, que é a capacidade de tomar decisões, relacionadas à própria vida, de acordo com as próprias regras e referências<sup>3</sup>. Ela não depende do grau de dependência do paciente, mas apesar disso, o idoso frágil tem maior chance de perder sua autonomia, em consequência das restrições impostas pela própria família e pelo isolamento social<sup>6, 8</sup>. Entende-se por idoso frágil aquele indivíduo com mais de 60 anos, que depende de terceiros para as atividades de vida diária, que é geralmente institucionalizado e/ou confinado ao leito e a partir desta imobilidade, adquire ou evolui para outras complicações, que fazem parte da síndrome de imobilização<sup>3</sup>. O grau de dependência, segundo *Katz*, é avaliado pelo desempenho do indivíduo em seis atividades básicas de vida diária (banho, vestuário, transferências, higiene e continência de esfínteres), que classifica os pacientes em independente, dependente parcial ou dependente total. A independência necessita de condições físicas e cognitivas satisfatórias para o cumprimento destas atividades, mas a autonomia existe mesmo na ausência de condições motoras ideais<sup>8,9</sup>.

A autonomia tem três fases dentro de uma

\*Serviço de Geriatria e Gerontologia do Hospital Universitário Cajuru - PUC - Curitiba  
E-mail: lusurian@yahoo.com.br

hospitalização, que foram bem representadas pelo caso acima<sup>7</sup>. Na fase inicial, o paciente perde a autonomia, pois é submetido a um tratamento agudo, com o uso de analgésicos, antibióticos, anti-hipertensivos e hidratação para tratar a sua patologia<sup>5</sup>. Na segunda fase, normalmente o paciente já apresenta alguma melhora e passa a tomar conhecimento dos fatos. É uma fase em que são feitos diagnósticos mais complexos, como no caso descrito, o de neoplasia colônica<sup>5</sup>. Neste momento, o paciente foi informado sobre a importância da colonoscopia<sup>1,2</sup>, mas seu poder de decisão ainda era pequeno frente aos médicos e familiares. A terceira fase é o retorno da autonomia perdida, com a exigência de uma maior participação do paciente nas decisões, como à adesão ao tratamento quimioterápico em detrimento à piora cardiológica<sup>5</sup>. Ele justificou que a evolução da doença neoplásica, a qual ocorreria com a parada do quimioterápico, e o possível óbito como consequência, acabaria trazendo mais sofrimento a sua vida e, de acordo com suas convicções, preferiria as limitações funcionais advindas do quadro de insuficiência cardíaca, mesmo que estes novos sintomas interferissem na sua rotina diária.

Neste caso, em particular, o paciente era um idoso com estado cognitivo preservado, que tinha uma família presente e participativa e que havia escolhido, conjuntamente ao oncologista, o tipo de tratamento ao qual se submeteria. O paciente valorizou o aspecto de a droga poder ser administrada pela via oral, no ambiente domiciliar, pois assim poderia manter preservada sua independência. Quando passou a apresentar sinais de cardiotoxicidade, outra vez o idoso pode exercer sua autonomia e sua preferência foi respeitada pela equipe médica e por seus familiares.

Os pacientes que, após uma internação, perderam sua funcionabilidade, mas mantiveram cognição adequada, devem ser estimulados a participar de decisões sobre si e sobre as questões familiares. A falta de negociação e diálogo é indicadora de relações mecânicas, que não abrem espaços para parcerias nem para o crescimento conjunto. Isso se reflete no estado físico e emocional destes idosos. A avaliação da função social da pessoa idosa, em relação à família, aos amigos e à comunidade, costuma refletir o estado clínico deste indivíduo<sup>4,5</sup>.

Nosso objetivo, além de discutir autonomia, é achar formas para respeitar mais o idoso, tanto em casa — através do melhor relacionamento sócio-familiar, como em instituições de longa permanência — através da liberdade e de uma equipe multidisciplinar capaz de suprir uma baixa auto-estima e isolamentos comuns nestes idosos, e em

hospitais — através de uma melhor relação médico-paciente e um bom suporte afetivo, além da participação da equipe multidisciplinar, fundamental para o trabalho do geriatra, para que o idoso tenha condições adequadas de gerenciar sua própria vida.

## CONCLUSÃO

A importância de se respeitar a autonomia do idoso confronta com o fato de nós, como profissionais da saúde e enquanto equipe multidisciplinar, termos o conceito de que pacientes idosos não têm capacidade de julgamento sobre sua própria vida, mesmo sabendo que eles têm uma experiência de vida e vivência dos fatos geralmente maiores do que a equipe, família e a sociedade julgam ter.

O fato de os idosos terem pouca autonomia é um desafio para a equipe multidisciplinar, cabendo a estes profissionais, o dever de buscá-la mais precocemente, dando dignidade e uma melhor qualidade de vida a este grupo de pacientes.

## Referências

- 1- PIGNONE M, RICH M, TEUTSCH S, BERGAO, LOHR KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137:132-41.
- 2- WINAWER SJ, FLEHINGER BJ, SCHOTTENFELD D, MILLER DG. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1311-8.
- 3- FREITAS EV, PYL, NERIAL, CANÇADO FAX, GORZONI ML, ROCHA SM. Bioética e envelhecimento. In: *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002.
- 4- HAZZARD WR, BLASS JP, HALTER JB, OUSLANDER JG, TINETTI ME. *Principles of Geriatric Medicine & Gerontology*. United States of America: McGraw-Hill, 2003.
- 5- JACELON CS. Older adults and autonomy in acute care. *Journal of Gerontological Nursing* 2004; 29-36.
- 6- REGINATO V. A autonomia do idoso. *Núcleo*. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, 2003; 6.
- 7- CARVALHO FILHO ET, PAPALÉU NETO M. Fisiologia do envelhecimento. *Gerontologia*. São Paulo: Atheneu, 1996.
- 8- GUIMARÃES RM, CUNHA UG. Avaliação funcional. *Sinais e Sintomas em Geriatria*. São Paulo: Atheneu, 2004.
- 9- SANCHEZ MAS. A dependência e suas implicações para a perda da autonomia: estudo das representações para idosos de uma unidade ambulatorial geriátrica. *Textos Envelhecimento*. Rio de Janeiro, 2000; v. 3, n. 3.

Recebido em 01-02-2006

Revisado em 07-02-2006

Aceito em 15-02-2006

# RELATO DE CASO

## CETOACIDOSE DIABÉTICA GRAVE: SERÁ MESMO NECESSÁRIO BICARBONATO DE SÓDIO?

ÂNGELA SABBAG\*  
PRISCILLA RIZENTAL COUTINHO\*  
PERSIO RAMON STOBBE\*

Descritores: Cetoacidose Diabética, Diabete Melito, Bicarbonato de Sódio  
Key words: Diabetic Ketoacidosis, Diabetes Mellitus, Sodium Bicarbonate

### Resumo

A cetoacidose é uma complicação grave do diabete que ocorre principalmente nos pacientes portadores de diabete tipo 1, ocasionando taxas de 4 a 10% de mortalidade. A deficiência de insulina é a causa mais freqüente no desencadear deste processo. Na sua ausência, níveis aumentados de hormônios contraregulatórios, levam a produção de corpos cetônicos pelo fígado a partir de ácidos graxos.

O tratamento se baseia na administração de fluidos, insulina, correção de anormalidades eletrolíticas, hiperglicemia, hipovolemia e acidose metabólica. Nos casos de acidose grave com pH inferior a 6,9 não há consenso a respeito do uso de bicarbonato de sódio sendo muitos dados baseados em sugestões sem estudos concretos a respeito. **Endocrinol.diabetes clin exp 2006;2:499-501.**

### Abstract

Diabetic ketoacidosis is a serious complication of diabetes that mainly occurs in type 1 diabetes patients with mortality rates of 4 to 10%. Insulin deficiency is the most frequent cause of this process. In its absence, increased counterregulatory hormones levels, take the production of ketones bodies in liver from acid greasy. The treatment is based on the administration of fluids, insulin, correction of electrolytic abnormalities, hyperglycemia, hypovolemia and metabolic acidosis. In cases of serious acidosis with pH less than 6,9 there is no consensus regarding the use of sodium bicarbonate, many data based on suggestions without concrete studies in this respect. **Endocrinol.diabetes clin exp 2006;2:499-501.**

### INTRODUÇÃO

A cetoacidose é uma das complicações metabólicas mais sérias do diabete, afeta principalmente os portadores de diabete melito do tipo 1 e possui uma taxa média de mortalidade inferior a 5% em centros experientes<sup>1</sup>. Sua incidência varia de 4.6 a 8.0 por 1000 entre os pacientes com diabete<sup>2</sup>.

Caracteriza-se por uma síndrome de hiperglicemia, cetose e acidose. O processo todo inicia com a redução dos níveis de insulina circulantes, acoplado com a elevação dos hormônios contrareguladores como glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio do crescimento. A consequência é o aumento hepático e renal na produção de glicose; diminuição da utilização desta nos tecidos periféricos, resultando em hiperglicemia e mudanças paralelas na osmolaridade plasmática. Na falta de insulina e na presença dos hormônios contrareguladores ocorre liberação de ácidos graxos livres para a circulação a partir de processo de lipólise e oxidação destes para corpos cetônicos (hidroxi-butilato e acetoacetato) no fígado<sup>1,3</sup>.

A apresentação clínica em geral caracteriza-se por sintomas inespecíficos como cansaço, fraqueza e mal estar. Queixas de poliúria, polidipsia e polifagia são mais específicas. Náusea, vômitos e dor abdominal podem ocorrer

pela acidose e diminuição da perfusão mesentérica. Em casos mais severos o paciente pode apresentar-se com alteração do estado mental e até coma<sup>4</sup>.

Os achados físicos se caracterizam por sinais de depleção do espaço extracelular, taquicardia, taquipnéia, hipotensão, respiração de Kussmaul, normo ou hipotermia, hálito cetônico e alterações do estado mental de diversos graus conforme descrito anteriormente<sup>4</sup>.

Outras causas de cetose e acidose devem ser consideradas nos pacientes com suspeita de cetoacidose diabética como a cetose do jejum e a cetoacidose alcoólica, demais causas de acidose com ânion *gap* aumentado como acidose láctica, insuficiência renal crônica e ingestão de drogas<sup>5</sup>.

O diagnóstico é confirmado por medida do pH sanguíneo, glicemia, bicarbonato sérico, osmolaridade plasmática e presença de corpos cetônicos na urina<sup>5</sup>.

O tratamento desta entidade se baseia na correção adequada do grau de desidratação, hiperglicemia, reposição eletrolítica e correção da acidose<sup>6</sup>.

Em casos de acidose mais severa não há um consenso na literatura a respeito do adequado manejo e muitas dúvidas a respeito do uso de álcali<sup>3</sup>. Neste tipo de acidose apesar de déficit de bicarbonato, geralmente não é necessária nem aconselhável sua reposição, sob risco de ocorrer piora da função cardíaca, redução de oxigenação tecidual e promover hipopotassemia<sup>7,8</sup>.

Uma situação ainda controversa são os casos de acidose grave com pH inferior a 7,0 para alguns autores e 6,9 para outros, em que há sugestão de administração de bicarbonato, porém não há estudos a respeito<sup>7</sup>.

### APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente R.A.K., 36 anos, feminina, casada, do lar, deu entrada na Unidade de Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, por quadro de cetoacidose diabética, após ter sido manejada por aproximadamente 12 horas em unidade de saúde pelo mesmo quadro, onde recebeu terapia com insulina intravenosa e subcutânea intermitentes apenas até normalização da glicemia. É portadora de diabete melito tipo 1 há 1 ano e 8 meses em uso de insulinas NPH e regular. Possui ainda hipertireoidismo por doença de Graves diagnosticado há 1 ano, tendo sido tratada com Iodo radioativo em novembro de 2005 com remissão parcial da doença e atualmente em uso da droga anti-tireoidiana (metimazol) na dose de 10mg/dia.

Na entrada a mesma encontrava-se extremamente desidratada, torporosa, hipotensa, taquicárdica. Os dados objetivos foram: escala de coma de Glasgow: 12 (AO= 2, RM=6 RV=4), PA: 100 x 50 deitada e 90x 40 sentada, FC:120bpm, FR:36mrm, T:35,6°C, satO2:99%.

Cabeça e pescoço: hipocorada, desidratada ++++/4, pupilas isocóricas, tireóide aumentada à palpação, exoftalmia moderada.

Campos pleuropulmonares: murmúrio vesicular presente bilateralmente sem ruídos adventícios.

\*Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail: angela.s@netpar.com.br, prica1@pop.com.br



Bulhas cardíacas sem sopros, com taquicardia sinusal.

Abdômen: doloroso a palpação difusamente, pouco renitente, com discreto aumento de volume uterino.

Membros com má perfusão periférica.

*Exames laboratoriais:*

Na entrada: gasometria: pH:6,89; pCO<sub>2</sub>:5,6mmHg; pO<sub>2</sub>:169,8mmHg; Bic:1,1mEq/l; BE:-satO<sub>2</sub>: 97% Glicemia:154mg/dl

Potássio: 4,44mEq/l, Sódio:144mEq/l creatinina: 0,53 mg/dl, Magnésio:1,7mg/dl

Hemograma: Hb 10,3; VG:30; 21300 leucócitos (19% bastões), plaquetas normais

Parcial de urina: cetona+++ , glicose+, Hemoglobina+, proteína+, bacterioscopia negativa

Rx de tórax: normal

Us abdominal: normal

Us pélvico: miomatose uterina

b-HCG: negativo

Iniciou-se hidratação com solução salina isotônica via intravenosa, 2000ml na primeira hora, seguido de 1000ml de 1/1hora por 2 horas e após 500ml de 1/1hora até 4 horas e reavaliação sucessiva do grau de desidratação para reajuste de reposição de fluidos.

Administração de insulina regular em bomba infusora contínua 0,15U/Kg bolus EV no ataque e 0,05U/Kg/hora na manutenção, glicose 5% intravenosa e posteriormente necessitou-se de correção de hipocalemia quando o potássio alcançou níveis de inferiores a 4mEq/l. Após 6 horas de hidratação, insulinização, administração de glicose e potássio a paciente ainda encontrava-se torporosa e com os seguintes exames:

Gasometria: pH:6,976; pCO<sub>2</sub>:10,6mmHg;

pO<sub>2</sub>:117,4mmHg; Bic:2,4mEq/l;

Glicemia: 126mg/dl

Potássio:3,39 mEq/l

Insistiu-se na terapia em curso e optou-se pela não administração de bicarbonato de sódio.

Com 19 horas da admissão no nosso serviço alcançou-se a normalização do pH sanguíneo com bicarbonato acima de 18mEq/l, neste momento a paciente apresentava-se com nível de consciência normal, normalização da pressão arterial, da frequência respiratória e discreta taquicardia.

Novos exames demonstraram então:

Hemograma: Hb:8,6; VG:26,9; VCM:82,3; CHCM:26,3; Leucograma:6.100 (1% bastões, 65%segmentados, 2% eosinófilos, 24%linfócitos e 8%monócitos); plaquetas normais

Sódio:138 mEq/l; Potássio:2,58mEq/l

Magnésio:1,50mg/dl; Cálcio: 8,50mg/dl

Creatinina:0,53mg/dl.

Não se encontrou foco de infecção e o desencadear do quadro ocorreu por suspensão do uso de insulina pela própria paciente 72 horas antes.

Retirou-se então a paciente da bomba infusora de insulina, iniciou-se administração de insulina NPH e correção com insulina regular conforme glicemia capilares a cada 4 horas, além de reposição de potássio e administração de droga antitireoidiana habitual da paciente.

## DISCUSSÃO:

A paciente em questão apresentou quadro de cetoacidose diabética grave decorrente da suspensão do uso da insulina nos três dias que antecederam o quadro, teve ainda como agravante a demora no reconhecimento e tratamento adequado da sua patologia.

O diagnóstico tardio ou tratamento inadequado da cetoacidose diabética leva o paciente a desenvolver choque

com pulso fino, taquicardia, má perfusão periférica. Este estado pode resultar de desidratação apenas ou da combinação de um processo patológico secundário concomitante como a *sepsis*, que acentua mais o processo de acidemia pela produção de ácido láctico<sup>2</sup>.

Os fatores desencadeantes mais comuns são infecções, abuso de álcool, quadro de apresentação do diabetes tipo 1 recém instalado, pancreatite, trauma, drogas, suspensão ou uso inadequado de insulina, entre outras<sup>9</sup>.

O tratamento se baseia-se em expansão volêmica do espaço intravascular com salina isotônica, insulinoterapia e reposição de potássio quando necessário<sup>10</sup>.

A insulina promove a metabolização dos cetoácidos, resultando na regeneração do bicarbonato, isto leva a uma grande melhora na acidemia que porém não é completa pois, na perda de cetoácidos pelos rins ocorre também perda concomitante de bicarbonato.

A utilização de bicarbonato de sódio no tratamento da cetoacidose diabética permanece controversa e as indicações são incertas, além de não haver suporte de literatura suficiente para tal<sup>3,11</sup>.

A justificativa para seu uso está restrita a situações de acidose severa com risco de disfunção de órgãos como coração, fígado e cérebro<sup>3</sup>. Alguns autores advogam seu uso em casos de acidemia grave pH<7,0 e/ou bicarbonato inferior a 5mEq/l<sup>12,13,14</sup>.

Vários são os riscos inerentes ao uso deste álcali incluindo:

- piora da hipocalemia que se estabelece com a correção da acidose,
- acidose paradoxal do sistema nervoso central, já que administração de bicarbonato corrigindo a acidemia, diminui o estímulo de hiperventilação resultando em acúmulo de dióxido de carbono, que ultrapassa livremente a barreira hematoencefálica resultando em queda do pH cerebral e alterações neurológicas.
- lentificação na metabolização dos cetoânions, e há estudos que mostram que pode inclusive aumentar a cetogênese hepática<sup>15,16</sup>.
- risco de desenvolvimento de alcalose metabólica pós-tratamento, já que a administração de insulina induz o metabolismo de cetoácidos que resultam na regeneração do bicarbonato e correção espontânea da acidose, podendo no final haver acúmulo de álcali e tendência a alcalose<sup>12</sup>.

Trabalhos retrospectivos não demonstraram diferenças na melhora da severidade da acidose, estado mental ou correção da hiperglicemia comparando uso ou não do bicarbonato<sup>17</sup>.

Outro trabalho retrospectivo não demonstrou mudanças na morbidade e mortalidade entre os paciente que usaram terapia com álcali e ainda mais um estudo evidenciou lentificação na metabolização dos cetoácidos nos pacientes que usaram bicarbonato<sup>18,19</sup>.

MATZ após rever riscos e benefícios no uso do bicarbonato concluiu que a única indicação clara para seu uso seria a presença de hipercalemia associada a cetoacidose<sup>20</sup>.

Um outro estudo que comparou pacientes com graus similares de acidemia (pH 6,9-7,14) concluiu que não houve vantagens clínicas ou bioquímicas no uso deste álcali<sup>17,21</sup>.

KASHIF e cols em uma análise retrospectiva de cinco casos de cetoacidose grave com níveis de pH de 6,85±0.09, tendo 3 recebido bicarbonato e dois não, comparando com pacientes com pH>7,0 que não o receberam, não mostrou diferença no tempo de resolução da acidose ou estadia hospitalar nestes pacientes<sup>22</sup>.

Até a atualidade não existe nenhum trabalho prospectivo, controlado no que concerne ao uso de bicarbonato

em pacientes com valores de  $\text{pH} < 6,9$ . Na ausência destes estudos a maioria dos autores sugere que nesses casos o uso de bicarbonato seria prudente porém sem uma justificativa concreta para tal<sup>1,3,11,15, 23</sup>.

No caso desta paciente, baseados no relato de KASHIF e cols e nas inúmeras complicações conhecidas no uso do bicarbonato optou-se pela não utilização deste, obtendo-se uma evolução semelhante a casos de cetone-mia mais leves.

Apesar dos casos de cetoacidose diabética grave constituírem um pequena população dentro desta complicação do diabete, sabe-se que esta parcela é a que responde pelas maiores taxas de mortalidade dentro desta condição clínica, e portanto constitui-se na faixa de maior atuação no sentido de aperfeiçoamento terapêutico para resultados favoráveis.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que o número de pacientes com cetoacidose diabética grave é grande o suficiente para merecer estudos amplos que estabeleçam eficácia real do uso, ou não, de bicarbonato no seu manejo.

## Referências

- 1- ADA position statement: Hyperglycemic crises in diabetes in **UpToDate2006**
- 2- MANNING P.J., SUTHERLAND W., MANN J.I. Late diagnosis of diabetic ketoacidosis and underlying disease influence response to treatment. **BMJ** 1997; 314:63.
- 3- CHIASSON J.L., JILWAN N.A., et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. **Canadian Medical Association Journal** 2003; 168 (7):859-66.
- 4- CORAL M.H.C., FONSECA R.C., KOWALSKI M.E. et al. Emergências em Diabetes mellitus. **Endocrinologia Clínica**. Rio de Janeiro: 3ª edição; editora Guanabara koogan S.A., 2006 p704-711.
- 5- MARTINS H.S., BRANDÃO R.A. Emergências relacionadas ao Diabetes Mellitus. **Emergências Clínicas baseadas em Evidências**. São Paulo; Editora Atheneu, 2005 p579-87.
- 6- REIS L.C.F., REIS A.F. Cetoacidose e Coma Diabético. **Atualização terapêutica**. São Paulo: Editora Artes Médicas, 2003 p.404-405.
- 7- POWERS A.C. Diabetes melito. In **Harrison Medicina Interna**. 15ª edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda, 2002; p.2247-50.
- 8- MANNAT.D., STEINMETZ L., CAMPOS P.R., et al. Uso subcutâneo de um análogo de insulina de ação rápida. **Diabetes Care** 2005; 4(4):1856-61.
- 9- WAGNER A., RISSE A., BRILL H.L. et al. Therapy of Severe Diabetic Ketoacidosis. **Diabetes Care** 1999; 22(5): 674-677.
- 10- INWARD C.D., CHAMBERS T.L. Fluid Management in diabetic ketoacidosis. **Arch Dis Child** 2002; 86: 443-445.
- 11- CHARFEN M.A., FRACKELTON M.F. Diabetic ketoacidosis. **Emerg Med Clin N Am** 2005 23:609-628.
- 12- ROSE B.D., ROBERTSON R.P. Treatment of diabetic ketoacidosis and nonketotic hyperglycemia in adults. **UpToDate2006**.
- 13- UNGER R.H., FOSTER D.W. Treatment of ketoacidosis. In **Williams Textbook of Endocrinology**. 8ª edição. Editora Saunders, 1992; p1315-17.
- 14- SAUNDERS M.F., BANKIMA.B. Management of descompensated Diabetes. **Crit Care Clin** 2001; 17(1):75-106.
- 15- OKUDA.Y, ADROGUÉ H.J., FIELD J.B., et al. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic Ketoacidosis. **J Clin Endocrinol Metab** 1996; 81:314.
- 16- KITABCHI A.E., WALL B.M. Diabetic ketoacidosis. **Med Clin North Am** 1995; 70(1):9-37.
- 17- MORRIS L.R., MURPHY M.B., KITABCHI A.E. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. **Ann Intern Med** 1986;105:836-40.
- 18- LEVER E., JASPAN J.B. Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. **Am J Med** 1983; 75:263-268.
- 19- HALE P.J., CRASE J., NATTRASS M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. **Br Med Bull** 1984; 289:1035-38.
- 20- MATZ R. Diabetic acidosis: rationale for not using bicarbonate. **N Y State J Med** 1977; 76:1299-1303.
- 21- BARNES H.V., COHEN R.D., KITABCHI A.E. et al. When is bicarbonate appropriate in treating metabolic acidosis including diabetic ketoacidosis. In **Debates in Medicine**. Chicago, Yearbook 1990:pg172.
- 22- KASHIF A.L., FREIRE A.X., KITABCHI A.E., et al. The use of Alkali Therapy in Severe Diabetic ketoacidosis. **Diabetes Care** 2002; 25(11): 2113-2114.
- 23- KITABCHI A.E., UMPIERREZ G.E., MURPHY M.B. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. **Diabetes Care** 2001; 24(1):131-53.

Recebido em 01-03-2006

Revisado em 06-03-2006

Aceito em 09-03-2006

# EDUCAÇÃO EM DIABETES

## ARTIGO ORIGINAL

### AVALIAÇÃO DO GRAU DE APRENDIZADO E SATISFAÇÃO COM O MÉTODO DE CONTAGEM DE CARBOIDRATOS POR PACIENTES COM DIABETES MELLITUS PERTENCENTES AO ESTUDO DOCE

PRISCILA DABAGHI-BARBOSA<sup>1</sup>  
ALESSANDRA SILVA DA COSTA<sup>1</sup>  
ANDRÉ FERRARESSO PICCOLOMINI<sup>2</sup>  
ESTUDO PROJETO DOCE<sup>3</sup>

Descritores: Diabetes mellitus, Contagem de Carboidratos, Educação em Diabetes  
Key words: Diabetes mellitus, Carbohydrate Counting, Education Diabetes

#### Resumo

Este estudo tem por finalidade avaliar o aprendizado e a satisfação com o método de contagem de carboidratos por diabéticos em uso de insulina, participantes do projeto DOCE<sup>®</sup> em Curitiba. Foi realizado um estudo transversal com total de 33 participantes de ambos os sexos. O grau de aprendizado foi avaliado através de análise de registros alimentares de 10 dias (n=11) e o grau de satisfação com o método através de um questionário dirigido (n=22). Os resultados obtidos indicaram satisfação por parte dos usuários em mais de 40% dos itens avaliados, referentes à melhora da autonomia no manejo da doença sendo que mais de 80% mostraram-se interessados na leitura de rótulos dos alimentos e mensuração de glicemias capilares. Quanto ao grau de aprendizado do método, os erros mais frequentes foram referentes ao cálculo de quantidade de carboidrato informada no registro alimentar (45,4%) e em relação ao detalhamento do registro (45,4%). Apesar da maioria dos pesquisados seguir o fracionamento dietético de 5 a 6 refeições dia, 100% da amostra apresentou média diária de 1 ou mais episódios de glicemias fora dos alvos determinados ou glicemias <70 mg/dl, indicando possíveis falhas na execução do método ou no controle alimentar. Conclui-se que embora o método de contagem de carboidratos satisfaça aos usuários, faz-se necessário reforço na estratégia de ensino e ações de educação nutricional que se reflita num melhor controle da doença nestes pacientes. **Endocrinol.diabetes clin exp 2006;2:502-508.**

#### Abstract

This study had the purpose to evaluate the learning skills and satisfaction with the carbohydrate counting method in type 1 diabetics enrolled at DOCE project in Curitiba. In a transversal study with 33 patients, both sex, the learning abilities was measured through food register of 10 days (n=11) and the assessment of satisfaction with the carbohydrate counting system through a directed questionnaire (n=22). Degree of learning skills was evaluated by the analysis of food records of 10 days and the degree of satisfaction with the method by a managed questionnaire. The results showed satisfaction by the users in more than 40% of the evaluated items relating to increase of autonomy in the treatment of the disease, and more than 80% of the sample showed interest in reading food labels and measuring capillary glycemia. Considering the degree of learning of the method, the most common mistakes were relative to the errors in calculating the carbohydrate's quantity on the food record (45.4%) and mis-

takes about the record specification (45.4%), and in spite of the majority of the people in this study have a meal frequency of 5 to 6 meals daily, 100% of the sample showed a daily average of 1 or more episodes of glycemia above targets or glycemia < 70 mg/dl, indicating possible faults on the execution of the method or in the diabetic control. It can be concluded that, even though the method of carbohydrate counting fulfill the subjects, it is necessary a reinforcement on the teaching strategy and nutritional education's actions to reflect a better control of the disease of these patients. **Endocrinol.diabetes clin exp 2006;2:502-508.**

#### INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* é uma doença crônica, com graves complicações decorrentes do mal controle da doença. A etiologia da doença envolve a predisposição genética e a destruição imunológica das células  $\beta$  pancreáticas, que são responsáveis pela produção de insulina<sup>1</sup>. O diabetes tipo 2 é caracterizado por uma destruição lenta e progressiva das células beta associada a uma condição de insulino resistência dos órgãos insulino responsivos como músculos, fígado e tecido adiposo. Quando a doença se manifesta através de hiperglicemia de jejum, já existe grande alteração na secreção de insulina que poderá progredir para incapacidade de manter a euglicemia, o que levará o paciente a uma dependência do uso de insulina<sup>2,3</sup>.

No Brasil considerando todas as faixas etárias, a doença acomete mais de cinco milhões de pessoas, dos quais metade desconhece o diagnóstico<sup>4</sup>.

A terapia nutricional no diabetes é um fator muito importante, e seus objetivos de forma geral são: promover a educação alimentar, atingir e manter o peso ideal, minimizar a glicosúria e manter a glicose sanguínea o mais normal possível, prevenir e/ou retardar o desenvolvimento e/ou progressão das complicações crônicas e melhorar o estado de saúde do paciente com adequação e manutenção de um ótimo estado nutricional<sup>5,6,7,8,9</sup>.

A terapia nutricional em diabetes mellitus, sofreu desde o século 20 constantes alterações. No decorrer de décadas as recomendações nutricionais indicadas pela American Diabetes Association (ADA), foram sendo modificadas à luz de novos conhecimentos. De dietas extremamente restritas em energia e carboidratos e muito ricas em gordura e colesterol, passaram-se a recomendar dietas ricas em carboidratos e fibras, suficiente em proteínas e restritas em gorduras saturadas e colesterol<sup>10</sup>.

Para a educação em diabetes já houve muitas estratégias que tentaram tornar os planos alimentares mais fle-

<sup>1</sup>Serviço de Nutrição da Universidade Tuiuti do Paraná

<sup>2</sup>School of Dietetics and Human Nutrition - Universidade Mc Gill - Canadá

<sup>3</sup>Estudo Projeto DOCE (Diabetes Objetivando Controle e Educação) Faculdade Evangélica do Paraná, Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Disciplina de Nutrição - Universidade Tuiuti, Disciplina de Oftalmologia da Universidade Federal do Paraná, Instituto de Endocrinologia e Diabetes de Maringá  
E-mail: pridabaghi@gmail.com

xíveis, mas infelizmente, não consideravam as preferências individuais, o nível cultural e o estilo de vida dos pacientes com diabetes mellitus<sup>11</sup>. O método de contagem de carboidratos vem justamente a esse encontro, pois uma das suas vantagens é a flexibilidade que o paciente pode ter na escolha dos alimentos melhorando a aceitação da doença, o controle metabólico e, principalmente, sua qualidade de vida<sup>7,8,9</sup>.

O Projeto DOCE está sendo realizado em Curitiba desde o ano de 2000, enfatizando a educação em diabetes como método mais eficaz em controle da hiperglicemia do diabético. Em um estudo preliminar o DOCE mostrou que o controle intensivo da doença, através do ajuste da insulina aliado ao método de contagem de carboidratos, levou a um melhor controle glicêmico, de acordo com os dados de literatura<sup>12</sup>.

Outro estudo recente deste projeto, analisando a relação entre a qualidade de vida e o controle do diabetes, mostrou que a intervenção adotada resultou em melhora no controle da doença, mas não o suficiente para melhorar a qualidade de vida do paciente<sup>13</sup>. Diante da intenção de educar para controlar, este estudo tem como objetivo avaliar o grau de satisfação dos pacientes do projeto DOCE com a metodologia de contagem de carboidratos e avaliar o entendimento destes pacientes em relação ao método.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Casuística

Para o desenvolvimento da pesquisa foi realizado um estudo transversal com participantes de um programa de educação em diabetes, o Projeto DOCE, atendidos pela equipe multidisciplinar da Faculdade de Ciências Biológicas e de Saúde da Universidade Tuiuti do Paraná e da Faculdade Evangélica do Paraná, ambas em Curitiba – PR. O total de participantes do estudo foram 33 indivíduos de ambos os sexos, onde 22 destes participaram da etapa de avaliação do grau de satisfação com o método de contagem de carboidratos (CHO) e 11 destes tiveram seus registros alimentares analisados a fim de se avaliar o grau de aprendizado com o método. O trabalho foi realizado mediante aprovação prévia do comitê de ética e pesquisas da Faculdade de Ciências Biológicas e de Saúde da Universidade Tuiuti do Paraná.

### Seleção dos elementos da amostra

Os elementos do estudo nas duas etapas da pesquisa foram caracterizados como adolescentes, adultos ou idosos, de ambos os sexos, independente do nível sócio-econômico, raça ou profissão, reunindo como característica desejável estar em tratamento insulínico e ter no mínimo 6 meses de participação no programa de educação em diabetes onde o método de contagem de carboidratos é utilizado. Fazem uso de insulina cerca de 4 picadas dias e controle de glicemias capilares (jejum, antes do almoço, antes do jantar e ao deitar), para ajuste das insulinas regular ou análogo tipo lispro /aspart.

Na primeira etapa foram analisados 28 registros alimentares de 10 dias pesquisados na base de dados do projeto, sendo selecionados registros do período de junho a dezembro do ano de 2004. Apenas 11 atenderam aos critérios de inclusão para a pesquisa que foram: constar no mínimo 8 dias consecutivos de preenchimento de forma completa e no mínimo 2 registros de glicemias capilares/dia registrados.

Na segunda etapa 23 indivíduos responderam ao questionário onde foi avaliado o grau de aprendizado do método, dos quais 22 participantes atenderam aos critérios de inclusão. Os mesmos preencheram ao questionário de

avaliação após terem sido devidamente informados do objetivo da pesquisa, aceitando assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

É válido ressaltar que os pacientes que tiveram seus registros alimentares e glicêmicos analisados e discutidos na primeira etapa deste estudo, não necessariamente foram os mesmos que responderam ao questionário de avaliação de satisfação com o método de contagem de carboidratos, e não se achou conveniente compará-los, pois no projeto há participantes de todas as faixas etárias<sup>14</sup>.

### Avaliação do aprendizado do método

Como forma de monitorização da educação em diabetes, os pacientes participantes do projeto DOCE entregam periodicamente aos pesquisadores do projeto registros alimentares de 10 dias, onde constam as medidas de quatro glicemias capilares, sendo glicemia de jejum, pré-prandiais (almoço e jantar) e glicemia ao deitar; as quantidades de insulina administrada em cada período e registros alimentares.

No registro está especificado os alimentos consumidos, em medidas caseiras e uma lista equivalentes de carboidratos, onde o paciente faz a respectiva contagem da quantidade de carboidrato ingerida, para ajuste da insulino terapia<sup>12</sup>. Nos registros consta o nome, data do preenchimento e informações de sintomas ocorridos ao longo do dia.

Foram analisados os erros de contagem de carboidratos através dos diários alimentares de 10 dias entregues. O grau de aprendizagem foi avaliado segundo o número de erros por inquéritos, adotando-se a escala de classificação indicada na tabela 1:

Número de erros	Grau de aprendizado
> 6 erros:	Ruim
4 – 6 erros:	Regular
1– 3 erros:	Bom
0 erro:	Muito bom

Tabela 1: Classificação do grau de aprendizado do método

Foram considerados erros no método de contagem:

- Diferença entre a quantidade de carboidrato consumido segundo o inquérito e a quantidade calculada a partir da lista de equivalentes de carboidratos entregue no projeto e informada no registro alimentar;
- Erros de detalhamento do registro, como especificação do gênero alimentício (tipo de alimento e tipo da preparação);
- Erro do não preenchimento das quantidades ingeridas em medidas caseiras.

Demais falhas que não repercutiam em erros na contagem de carboidratos não foram consideradas.

A partir dos registros entregues foi analisado como parâmetro da efetividade do aprendizado do método, o número de hipoglicemias e hiperglicemias diárias, a partir das metas glicêmicas e foi considerado ruim um único episódio destas. As metas glicêmicas utilizadas foram, de 70 a 100 mg/dl para glicemia de jejum, de 70 a 100 mg/dl para glicemia pré-prandial, de 80 a 120mg/dl 2 horas pós prandial e de 110 a 140 mg/dl para glicemia ao deitar<sup>14,15</sup>. Com o propósito de complementar a justificativa para a ocorrência de alterações glicêmicas, avaliou-se também o fracionamento da dieta realizada pelos pacientes, considerando-se desejável o fracionamento de 5 a 6 refeições dia<sup>5</sup>.

### Contagem de carboidratos

Foi considerada a relação de 1 unidade de insulina para cada 10 g de carboidratos. A análise dos inquéritos, é realizada quando o paciente ingressa no projeto. A partir

do estudo dos inquéritos estabeleceram-se as bases de insulina regular ou análogo que são obtidas por cálculo da sensibilidade do paciente à insulina (regra 1500/1800) e a quantidade de CHO preconizada para aquela refeição. As correções da hiper ou hipoglicemias são feitas por um cartão distribuído conforme a sensibilidade individual. O tempo de espera (lag time) também já está determinado individualmente no cartão. Portanto, o paciente já possui anotados em seu cartão de insulinização a base pré prandial, a correção e o tempo de espera, podendo acrescentar a contagem de CHO dos alimentos que pretende ingerir a mais do determinado pelo inquérito<sup>12</sup>.

**Avaliação do grau de satisfação com o método de contagem de carboidratos**

Foi utilizado para esta avaliação um questionário adaptado a partir de um trabalho prévio, que desenvolveram e validaram medidas de qualidade de vida específicas para diabéticos, sensíveis suficientes para análise de um programa alimentar<sup>11</sup>.

Foram coletados juntos ao questionário dados pessoais através de um roteiro estruturado contendo informações referentes à: idade, sexo, escolaridade, história clínica pregressa (tempo de doença e o tipo de diabetes), tempo de participação no projeto e renda mensal.

O questionário foi aplicado na reunião mensal do grupo, onde os entrevistados foram previamente orientados em relação à interpretação das perguntas, que foram divididas em duas etapas, a primeira referente ao grau de liberdade no manejo dietético em relação à doença para: 1) decidir o número de refeições; 2) comer fora de casa; 3) decidir o horário das refeições; 4) escolher o tipo de alimento; 5) decidir a quantidade de comida; 6) planejar horário de atividade física; 7) planejar horário de atividades sociais (festas, atividades de lazer, etc); 8) planejar horário de atividades diárias (rotinas de estudo, trabalho, etc); 9) participar de atividades de última hora, não programadas; 10) comer alimentos ricos em açúcar; 11) evitar episódios de hiper/hipoglicemia; 12) atingir seus objetivos de manter ou alterar o peso, as quais correspondem às questões 1 a 12 respectivamente.

Quanto ao interesse do paciente para monitorar a doença, as perguntas foram: 13) realizar glicemias capilares e 14) ler as informações nutricionais dos alimentos, as quais correspondem as questões 13 a 14 respectivamente.

O questionário foi composto, por perguntas fechadas, com cinco opções de respostas que foram: enorme, muita, alguma, pouca e nenhuma, sendo considerado como respostas positivas e/ou favoráveis indicativas de satisfação com o método de contagem de carboidratos, aquelas com a conotação de "enorme" e "muita" para cada item analisado. O questionário consta no anexo 1.

**ESTATÍSTICA**

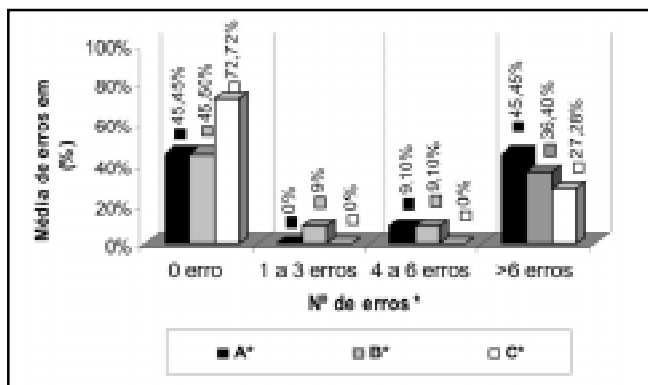
Os resultados coletados foram tabulados e analisados através de estatística descritiva, devido ao tamanho reduzido da amostra obtida. É importante ressaltar que a amostra utilizada não é suficiente para ser representativa da população do projeto DOCE® devido ao seu pequeno número.

**RESULTADOS**

**Avaliação do aprendizado do método de contagem de carboidratos.**

A figura 1 mostra a média de erros nos inquéritos alimentares de 10 dias, do total de 11 pacientes.

Figura 1. Média de erros do método de contagem de carboidratos.



\* Erros conforme especificado na seção de metodologia

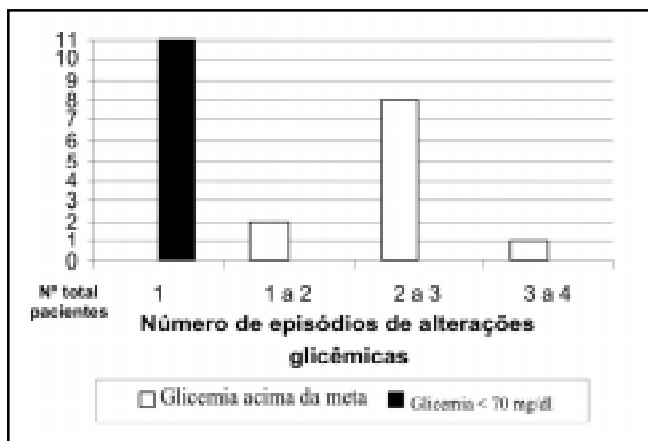
“A” Diferença entre a quantidade de carboidrato consumido segundo o inquérito e a quantidade calculada a partir da lista de equivalentes de carboidratos entregue no projeto, e informada no registro alimentar;  
 “B” Erros de detalhamento do registro, como especificação do gênero alimentício (tipo de alimento e tipo da preparação);  
 “C” Erro do não preenchimento das quantidades ingeridas em medidas caseiras.

A figura 1 indica que 45% dos pacientes não apresentaram erros ao executar a contagem de carboidratos quando se analisa a diferença entre a quantidade de carboidrato consumido e a quantidade calculada e informada no registro alimentar (erro tipo A). Porém, outros 45% apresentaram média de 6 erros dia, inclusive, recidivando no mesmo erro em todas as refeições.

As dificuldades de especificação e detalhamento do inquérito alimentar também foram analisados, uma vez que o tipo do alimento ou a forma de preparo do mesmo, pode conter diferentes quantidades de carboidratos afetando a sua contagem. Observou-se que aproximadamente 45% da amostra soube detalhar o tipo de alimento e tipo de preparação.

Os erros de informação de medidas caseiras, não foram freqüentes, apenas 27,3% dos estudados subestimaram ou superestimaram as porções dos alimentos. Cerca de 100% dos pacientes informam um episódio diário de glicemia <70mg/dl, 72,7% da amostra apresentaram uma média diária de 2 a 3 glicemias acima da meta preconizada (FIG2)

Figura 2. Média diária de episódios de glicemia < 70 mg/dl e glicemias acima das metas glicêmicas

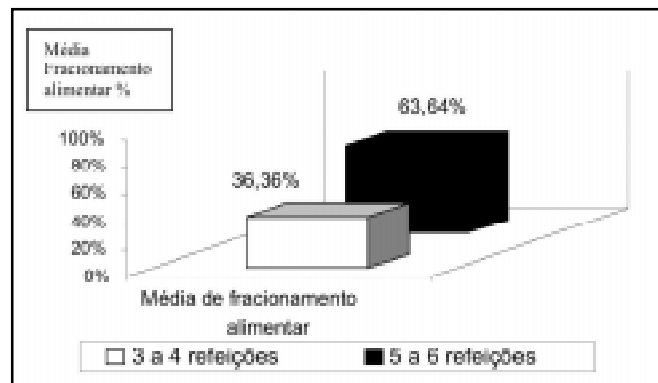


A fim de complementar a justificativa para as alterações glicêmicas, avaliou-se se os pacientes

realizaram o fracionamento proposto nas orientações dietéticas.

A figura 3 mostra a média diária do fracionamento das refeições em porcentagem, verificado nos inquéritos alimentares de 10 dias. Foi considerado como fracionamento adequado, dentro do que é proposto e incentivado no projeto, de 5 a 6 refeições diárias (3 principais e 3 lanches intermediários). Cerca de 36% dos pacientes não realizaram adequado fracionamento.

Figura 3. Média diária do fracionamento das refeições.



**Avaliação do grau de satisfação do método de contagem de carboidratos.**

A tabela 2 mostra o perfil dos pacientes em relação à idade, sexo, condição social e tempo de doença.

Observa-se que os indivíduos entrevistados em sua maioria são diabéticos em média há mais de 14 anos, participam do projeto desde o seu início em 2000, possuindo razoável nível sociocultural.

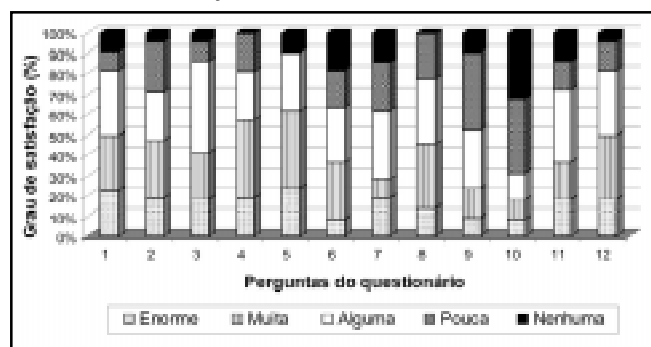
Tabela 2. Características gerais do pacientes que responderam ao questionário

	N	%
<b>Sexo:</b>		
Feminino	10	45,4
Masculino	12	54,5
<b>Escolaridade:</b>		
1º Grau	5	22,7
2º Grau	11	50,0
3º Grau	6	27,3
<b>Renda Mensal:</b>		
< 5 salários mínimos	1	4,5
Até 5 salários mínimos	10	45,4
> que 5 salários mínimos	11	50,0
<b>Tempo de diagnóstico:</b>		
> 1 ano	0	0
1 – 5 anos	10	45,45
5 – 10 anos	2	9,1
10 – 15 anos	2	9,1
>15 anos	8	36,4

"n" = números de pacientes

A figura 4 mostra o percentual de satisfação com o método de contagem de carboidratos, para cada pergunta que compôs o questionário.

Figura 4. Grau de satisfação com o método de contagem de carboidratos em relação aos itens avaliados.

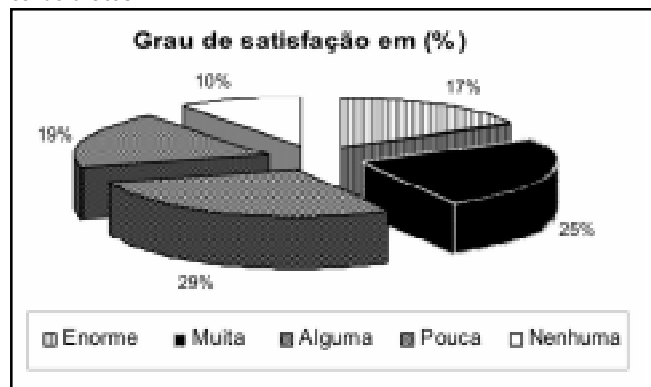


Quanto à liberdade para atingir ou manter o peso, 50% dos pacientes foram aptos para obtê-lo.

A pergunta referente à liberdade em comer alimentos ricos em açúcar, mostrou que apenas cerca de 18% dos pacientes sentem-se seguros em fazê-lo.

A partir dos 12 itens investigados em perguntas fechadas, avaliou-se o grau de satisfação geral com o método de contagem de carboidratos, através de estatística descritiva.

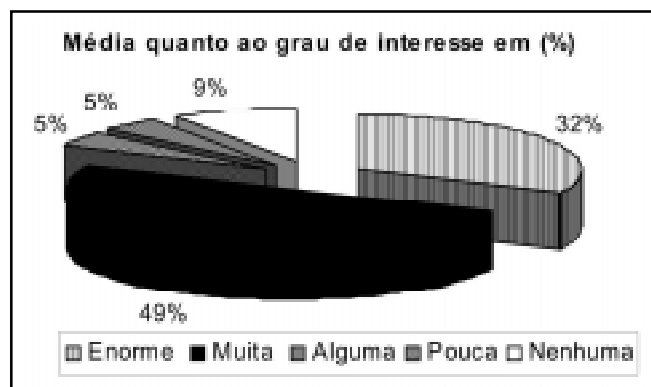
Figura 5. Grau de satisfação geral com o método de contagem de carboidratos.



De forma geral, considerado-se todas as respostas favoráveis (classificadas como "enorme" e "muito"), 42% do total dos 22 diabéticos pesquisados, está satisfeito com o método.

Figura 6 mostra o grau de interesse para realização das glicemias capilares diariamente e o interesse pela leitura de rótulos dos alimentos, dois itens de fundamental importância na metodologia de contagem de carboidrato.

Figura 6. Média quanto ao grau de interesse para realização de glicemias capilares e leitura de rótulos.



O interesse tanto pela leitura de rótulos informando os aspectos nutricionais dos alimentos como pela monitorização da glicemia capilar foram respondidos como “enorme” e “muito” por 81% dos diabéticos.

## DISCUSSÃO

A educação e o conhecimento sobre diabetes são a base do controle da doença e a prevenção de manifestações crônicas de alta morbimortalidade. Esta afirmação já é um conhecido paradigma dentro da diabetologia comprovado por inúmeros estudos. O *Diabetes Control Complications Trial* (DCCT) publicou em 1993, um dos maiores estudos feitos em diabéticos do tipo 1, onde provou que o controle estrito das glicemias previne ou retarda o desenvolvimento das complicações crônicas. O controle da doença foi demonstrado através da dosagem da hemoglobina glicosilada, uma interpretação considerada fidedigna, das médias das glicemias de 3 meses atrás, com uma maior correlação com os últimos 30 dias<sup>20,25</sup>.

Logo após a comprovação feita pelo DCCT, um comitê da ADA, relatou estudo demonstrando que 10g a 15g de carboidrato (CHO), independente do tipo e da fonte, teria o mesmo efeito na glicemia do indivíduo. Valorizava não a fonte, porém a quantidade de carboidrato ingerida, já que quase a totalidade deste se transformaria em glucose, sendo o principal nutriente que afeta a glicemia pós-prandial<sup>8,20,21,24,25,27</sup>. Visto que a quantidade de carboidrato é o nutriente de maior impacto na glicemia, os pesquisadores puderam chegar, através de um simples cálculo, à quantidade necessária de insulina a ser administrada, para adequada metabolização dos carboidratos ingeridos<sup>7,8,9,16,17</sup>.

Estabeleceu-se portanto, a regra dos 500 e/ou do 800 divididos pela quantidade de insulina usada pelo diabético nas 24 horas. O resultado seria a quantidade de insulina necessária para metabolizar Xg de CHO. Os estudos mostraram que a variação na população estudada por eles, foi de 1 unidade para cada 10 a 15 gramas de CHO. Um plano alimentar baseado nesse princípio é denominado contagem de carboidratos<sup>11,15,16,17,20,23,27,28</sup>. A contagem de CHO proporciona liberdade, que necessita ser alcançada por um aprendizado constante<sup>21,24,27,28</sup>. Para o entendimento das tabelas de contagem de CHO é necessário suporte de uma equipe multiprofissional com nutricionistas treinadas em contagem de CHO.

O DOCE, segue 140 pacientes diabéticos desde 2000 com um plano de educação baseado em dieta com contagem de CHO consciente, personalizada e dentro de regras dietéticas saudáveis. Os pacientes escolhidos para este relato eram os mais interessados e assíduos às reuniões. Não foram escolhidos pela hemoglobina glicosilada que devido ao pequeno número da amostra não foi usada como controle. Entre os mesmos havia divergência de idade e escolaridade o que pode ter alterado os nossos resultados em relação à compreensão do uso dos registros e tabela de contagem de CHO.

Neste estudo de avaliação de aprendizado do diabético, frente à contagem de CHO, foram analisados três tipos de erros (conforme indicado na seção de metodologia), que podem levar a erros de subestimação ou superestimação na quantidade das doses de insulina de correção pré alimentar<sup>7,8,9</sup>. Cerca de 45% dos pacientes apresentaram uma média de 6 erros por dia ao informar a quantidade de carboidrato consumido em medidas caseiras e a quantidade calculada em gramas de CHO e relatada pelo paciente no registro alimentar.

A informação real da medida do alimento em medidas caseiras foi relatada em 72% mostrando que este tipo de medida não apresenta problemas. Para minimizar este erro a equipe de nutrição do projeto DOCE forneceu aos

participantes do estudo uma tabela de referência com os alimentos especificados em medidas caseiras e sua respectiva quantidade de energia (Kcal) e carboidratos (g).

Foi solicitado ao paciente durante o período do preenchimento dos inquéritos alimentares, a realização de glicemias capilares de jejum, pré-almoço, jantar e ao deitar que deveriam ser anotadas nos registros a fim de acompanhar o grau de entendimento da correção das glicemias; pré-refeição e o acréscimo da insulina em relação ao consumo de carboidrato, acima do preconizado.

Observou-se, em 100% dos pacientes, relatos de sintomas inerentes à hipoglicemia e/ou glicemias menores que o alvo de 70mg/dl. Nenhum dos pacientes teve graves episódios de hipoglicemia. Cerca de 30% obteve glicemias acima do alvo e que não foram corrigidas corretamente, mesmo nos participantes de um tempo maior do DOCE. Isto significa que o treinamento deve ser revisto periodicamente e que a contagem de CHO, não deve ser feita baseada apenas na entrega de tabelas, sem um treinamento, acompanhado por entrega periódica de registros alimentares<sup>6,18,19</sup>. Esta dificuldade matemática de entendimento da correção da glicemia, tempo de espera associado à contagem de CHO já foi descrita anteriormente como uma grande dificuldade enfrentada pelos profissionais do DOCE<sup>12</sup>.

O fracionamento inadequado foi encontrado em 36.3% da amostra podendo justificar as alterações glicêmicas encontradas. Isto pode ter ocorrido pela dificuldade de se adaptar à dieta fracionada proposta pela equipe, já que o brasileiro não costuma fazer entre as refeições um lanche com alimentos pré-determinados. Em nossa população é frequente a alimentação feita várias vezes em pequenas porções de qualquer tipo de alimento. Para o diabético em uso de insulina, o adequado fracionamento da dieta reduz a ocorrência de picos hipo/hiperglicêmicos e permite uma utilização fisiológica da insulina administrada exogenamente<sup>5,24,25,26,27</sup>.

As respostas atribuídas às questões que avaliaram o grau de liberdade que o método de contagem de carboidratos oferece para decisão do número de refeições, liberdade de se alimentar fora de casa, horários das refeições, escolher o tipo de alimento, decidir a quantidade e ao planejamento das atividades diárias (questões 1,2,3,4,5 e 8 respectivamente), indicam satisfação com a autonomia oferecida pelo método para o manejo dietético da doença.

A pergunta referente à liberdade em comer alimentos ricos em açúcar, mostrou que apenas cerca de 18% dos pacientes sentem-se seguros em fazê-lo, indicando que apesar de cientes de que não somente a sacarose afeta a glicemia, existe ainda o mito da necessidade da sua proibição na dieta<sup>5</sup>.

No tocante ao grau de liberdade para evitar a hipoglicemia (questão 11), menos de 40% dos pacientes se posicionaram favoravelmente, mostrando o medo do diabético frente a uma situação de estresse. Para diminuir este agravante, o DOCE iniciou um seguimento psicológico de seus pacientes com dificuldade de enfrentar situações difíceis decorrentes da doença. Quanto à liberdade para atingir ou manter o peso, 50% dos pacientes julgaram-se aptos para fazê-lo, o que pode ser justificado pelo aprendizado em contabilizar calorias ingeridas e não só os carboidratos. Além disso, o acompanhamento nutricional favorece a manutenção de peso dos pacientes do estudo.

O método de contagem de CHO na avaliação dos pacientes, teve cerca 60-80% de satisfação nas questões referentes à escolha do número de refeições, comer fora de casa, horário das refeições, planejamento das atividades sociais e diárias, realização de glicemia, leituras de rótulos dos alimentos, escolha do tipo de alimento e sua quantidade e participação de atividades de última hora, mostrando

que o método é um procedimento muito bem aceito, por permitir flexibilidade e melhor qualidade de vida<sup>11</sup>. O método de avaliação da contagem de CHO nessa amostra do estudo DOCE apresentou, algumas falhas, em relação à compensação do diabetes comprovada pela hemoglobina glicosilada<sup>20,22,23,25,26,27,28</sup>, ao pequeno número da amostra e consequente dificuldade em dividir os pacientes conforme idade e escala socioeconômica.

## CONCLUSÃO

Através deste estudo propõe-se a realização de novas pesquisas com uma amostragem maior dos participantes do grupo do projeto DOCE, em que se compare os diversos programas alimentares para averiguar o efeito benéfico do tratamento em pacientes diabéticos, além de procurar descobrir as causas dos insucessos na mudança do hábito alimentar destes pacientes, pois se acredita ser a dietoterapia um dos elementos principais no tratamento de pacientes diabéticos.

## Referências

- PEREIRA OL; FRANCISCHI PR; LANCHHA HA. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 2003; 47 (2): 111-127.
- HOLLER JH; PASTORS GJ. Diabetes Medical Nutrition Therapy. **A Professional Guide to Management and Nutrition Education Resources**. Gaithersburg, Md: Aspen Publishers; 1996; 179-192.
- GUYTON, AC et al. **Tratado de Fisiologia Médicas**. In: Endocrinologia e Reprodução. 9º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997, cap. 14.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia Brasileiro de Vigilância Epidemiológica**. 4º ed. Brasília. Fundação Nacional de Saúde, 1998.
- SANTOS MSR, et al. Avaliação dos resultados obtidos com a orientação nutricional quanto à melhora do hábito alimentar e perfil glicêmico de pacientes diabéticos tipo 1 e 2 em acompanhamento ambulatorial. **Revista de Nutrição da PUCCAMP**, 1996; 9 (2): 125-153.
- TEIXEIRA NF. **Nutrição Clínica**. In: Diabetes. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, cap 11.
- CAROLÉ M., et al. Diabetes Self National – Management Standards for Education. **Diabetes Care**, 2006; 29: S78-85.
- KARMEEN DK. Carbohydrate Counting: A Practical Meal-Planning Option for People With Diabetes. **Clin Diabetes**, 2005; 23: 120-122.
- STEVEN BL. Continuing Medical Education in Diabetes: The impending Crisis. **Clin Diabetes**, 2004; 22: 174-177.
- VIGGIANO EC. Proposta de Pirâmide alimentar para o Diabético. **Revista Nutrição em Pauta**, 2001; 50: 46-47.
- HISSA SRA; ALBUQUERQUE LL; HISSA NM. Avaliação do grau de satisfação da contagem de carboidratos em **Diabetes Mellitus** tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 2004; 48 (3): 394-397.
- GAMA PRM; et al. Projeto DOCE: Resultados preliminares de um estudo multicêntrico em educação continuada no Diabetes. **Endocrinol. diabetes clín. exp**. 2001; 3 (1): 32-37.
- GAMA PRM, et al. Projeto DOCE: Análise da relação entre controle do diabetes e qualidade de vida em um grupo de pacientes do projeto DOCE. **Endocrinol. diabetes clín. exp** 2005; 5 (2): 373-378.
- FAGULHA A; SANTOS I. Controlo glicêmico e tratamento da Diabetes tipo 1 da criança e adolescente em Portugal. **Acta Médica Portuguesa**, 2004; 17: 173-179.
- FRANCINE RATNER KAUFMAN, MARY HALVORSON, SUE CARPENTER, Use of a Plastic Insulin Dosage Guide to Correct Blood Glucose Levels out of the Target Range and for Carbohydrate Counting in Subjects With Type 1 Diabetes. **Diabetes Care** 1999; 22:1252-1257
- GILLESPIE JS; KULKARNI DK; DALY EA. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. **Journal of the American Diabetic Association**, 1998; 98 (8): 897-905.
- ARGEMENT SP. Carbohydrate Counting in Diabetes Meal Planning. **Home Healthcare Nurse**, 1999; 17 (7): 425-427.
- ARAÚJO BR et al. Avaliação do cuidado prestado a pacientes diabéticos em nível primário. **Rev. Saúde Pública**, 1999; 33 (1): 24-32.
- ASSUNÇÃO CFM; SANTOS SI; GIGANTE PD. Atenção primária em Diabetes no Sul do Brasil: estrutura, processo e resultado. **Rev. Saúde Pública**, 2001; 35 (1): 88-95.
- DCCT RESEARCH GROUP: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1993; 329:977-986
- DALY A: Carbohydrate counting: new teaching resources. **Pract Diabetol** 1996 15:19-23
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). **Diabetes Care** 2004; 27 (Suppl. 1):S15-S35
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Clinical practice recommendations 2004: introduction. **Diabetes Care** 2004; 27:S1-S2
- INTERNATIONAL SOCIETY FOR PEDIATRIC AND ADOLESCENT DIABETES: ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus. **Zeist, Medical Forum International**, 2000
- DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP: Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. **JAMA** 2002;287:2563-2569
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. **Diabetes Care** 1997 20 (Suppl. 1):S5-S13
- NANCY F. SHEARD, NATHANIEL G. CLARK, JANETTE C. BRAND-MILLER, MARION J. FRANZ, F. XAVIER PI-SUNYER, ELIZABETH MAYER-DAVIS, KARMEEN KULKARNI, AND PATTI GEIL Dietary Carbohydrate (Amount and Type) in the Prevention and Management of Diabetes: A statement by the American Diabetes Association **Diabetes Care** 2003; 27: 2266-2271
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION Standards of Medical Care in Diabetes-2006 **Diabetes Care** 2006; 29: S4-42S
- RENDERS CM, VALK GD, GRIFFIN SJ, WAGNER EH, EIJK VAN JT, ASSENDELFT WJ: Interventions to improve the management of diabetes in primary care, outpatient, and community settings: a systematic review. **Diabetes Care** 2001; 24:1821-1833

Recebido em 06-02-2006

Revisado em 13-02-2006

Aceito em 25-02-2006



**Anexo 1:** Questionário relacionado ao grau de satisfação quanto ao método de contagem de carboidratos

Nome: \_\_\_\_\_ Sexo: F ( ) M ( )

Idade: \_\_\_\_\_ Grau de escolaridade 1º grau( ) 2º grau( ) 3º Grau( )

Tempo de diagnóstico da doença: \_\_\_\_\_

Tempo que participa do projeto: \_\_\_\_\_

Renda Mensal = 1SM ( ) 2 - 3 SM ( ) 4 – 5 SM ( ) 6 – 7 ( ) acima 8 SM ( )

**Questionário relacionado ao grau de satisfação quanto ao método de contagem de carboidratos.****Qual a liberdade que você tem para as atividades informadas a baixo.****Marque com um X a opção.**

Perguntas	Enorme	Muita	Alguma	Pouca	Nenhuma
1) Decidir o número de refeições?					
2) Comer fora de casa?					
3) Decidir o horário das refeições?					
4) Escolher o tipo de alimento?					
5) Decidir a quantidade de comida?					
6) Planejar horário de atividade física?					
7) Planejar horário de atividades sociais (festas, atividades de lazer etc)?					
8) Planejar horário de atividades diárias (rotinas de estudo, trabalho, etc)?					
9) Participar de atividades de última hora, não programadas?					
10) Comer alimentos ricos em açúcar?					
11) Evitar episódios de hiper/hipoglicemia?					
12) Atingir seus objetivos de manter ou alterar o peso?					

**Qual o seu interesse para :**

Perguntas	Enorme	Muita	Alguma	Pouca	Nenhuma
Realizar glicemias capilares?					
Ler as informações nutricionais dos alimentos?					

(Adaptado de HISSA et al., 2004)<sup>11</sup>

# TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

## ARTIGO ORIGINAL

### AUSÊNCIA DE CORRELAÇÃO ENTRE OCORRÊNCIA DE ANTICORPOS ANTICARDIOLIPINA E LESÃO VALVULAR DETECTADA À ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÁCICA NA POPULAÇÃO LÚPICA DE CURITIBA.

LEONARDO M. SCHMIDT<sup>1</sup>  
CLAUDINE CAZNOCH BURKIEWICZ<sup>1</sup>  
SONIA PERRETO<sup>2</sup>  
MARILIA B SILVA<sup>1</sup>  
THELMA L SKARE<sup>1</sup>

Descritores: Anticorpo Anticardiolipina, Lupus Anticoagulante, Lupus Eritematoso Sistêmico, Lesão Valvular.

Key words: Anticardiolipin Antibody, Lupus Anticoagulant, Lupus Erythematosus Systemic, Valvular Lesions.

#### Resumo

A síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAF) secundária em pacientes com lúpus é responsável por muitos dos sintomas atribuídos anteriormente a esta colagenose. A ocorrência de lesões valvulares é uma das manifestações que alguns autores acreditam ser atribuída a SAF secundária, embora isto não seja de consenso na literatura.

**Objetivo:** Verificar a associação entre ocorrência de anticorpos antifosfolípidos e lesões valvulares detectadas pela ecocardiografia em portadores de LES.

**Material e Métodos:** Foram analisados 93 pacientes com pelo menos 4 critérios diagnóstico do *American College of Rheumatology* de LES para achados ecocardiográficos e presença de anticorpos anticardiolipinas (ACA) IgG e IgM e de lúpus anticoagulante (LAC). Os dados foram estudados por tabelas de frequência e contingência com testes de Fisher e do qui quadrado. Significância adotada de 5%.

**Resultados:** 15,05% dos pacientes eram positivos para ACA IgG; 12,9 % eram positivos para ACA IgM e 20% eram positivos para LAC. Em cerca de 6% dos pacientes existiam os 3 anticorpos. Encontrou-se lesão valvular em 22,5%. Não se encontrou correlação entre lesão valvular e ocorrência de ACA Ig G (p=0,202); ACA IgM (p=0,458) ou LAC (p=0,686).

**Conclusão:** Em nossa população lúpica não se encontrou associação entre a presença de anticorpos antifosfolípidos e a lesão cardíaca valvular. *Endocrinol.diabetes clin exp 2006;2:509-511.*

#### Abstract

Antiphospholipid antibody syndrome (AAF) in patients with lupus is responsible for many symptoms that were thought to be due to this collagenosis. Cardiac valvular lesions are manifestations that some authors believe to be associated with AAF although there is no agreement in the literature

**Objective:** To verify if there is association between antiphospholipid antibodies and the presence of cardiac valvular lesions seen by echocardiography in lupus patients.

**Methods:** We studied 93 patients with at least 4 American College of Rheumatology criteria for lupus with echocardiography and presence of anticardiolipin antibodies (ACA- Ig G and Ig M) and lupus anticoagulant (LAC). The data were studied by frequency and contingency tables with Fisher and chi square tests. Significance adopted was of 5%.

**Results:** 15,05% of patients had ACA IgG, 12,9% had ACA IgM and 20% had LAC. In 6% of patients we found the 3

antibodies. 22,5% of patients had valvular lesions. We did not find a correlation of cardiac valvular lesion and ACA Ig G (p=0,202); ACA IgM (p=0,458) or LAC (p=0,686).

**Conclusion:** There is no association between antiphospholipid antibodies and cardiac valvular lesions in our lupus population. *Endocrinol.diabetes clin exp 2006;2:509-511.*

#### INTRODUÇÃO

Os anticorpos antifosfolípidos formam uma família de auto-anticorpos cujos principais representantes são os anticorpos anticardiolipinas (ACA) IgG e IgM e o lúpus anticoagulante (LAC)<sup>1</sup>. Embora existam pessoas que portem este grupo de anticorpos de maneira totalmente assintomática, outros, ditos portadores da síndrome de anticorpos antifosfolípidos, cursam com trombozes de repetição<sup>1</sup>.

A síndrome dos anticorpos antifosfolípidos (SAF) pode ser primária quando aparece isoladamente ou secundária quando se superpõe a uma outra doença<sup>2</sup>. O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é a enfermidade na qual a SAF secundária aparece mais freqüentemente. Nesta colagenose, os anticorpos antifosfolípidos são detectados em 12 até 30% dos pacientes<sup>2,3</sup>. A presença de SAF secundária altera o prognóstico do portador de LES e responde por muitas das manifestações clínicas anteriormente atribuídas ao próprio lúpus tais como livedo reticularis, trombozes, úlceras e nódulos em pele e subcutâneo, acidentes vasculares encefálicos<sup>3</sup>.

Dentre as manifestações atribuídas a SAF secundária debate-se a possibilidade de que as lesões valvulares vistas no LES se devam à ação dos ACA e/ou LAC sobre o endocárdio<sup>4</sup>.

Este estudo foi feito com a finalidade de verificar se a presença de lesões valvulares detectadas a ecocardiografia em pacientes com LES corresponde à presença de anticorpos antifosfolípidos.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Após consentimento livre e esclarecido, foram estudados 93 pacientes do ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba com pelo menos 4 critérios diagnóstico do *American College of Rheumatology* para LES.

Todos os pacientes foram submetidos a ecocardiografia bidimensional com doppler e fluxo a cores usando-se um aparelho Apogee 800 plus ATL. A seguir seus prontuários foram revisados para a presença de anticorpos anti-

<sup>1</sup>Disciplina de Reumatologia da Escola de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR) – Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

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

cardiolipinas (ACA) IgG, IgM e LAC. Todos os pacientes tinham pesquisa de anticardiolipina IgG e Ig M e existia, em 50 deles, a pesquisa do LAC.

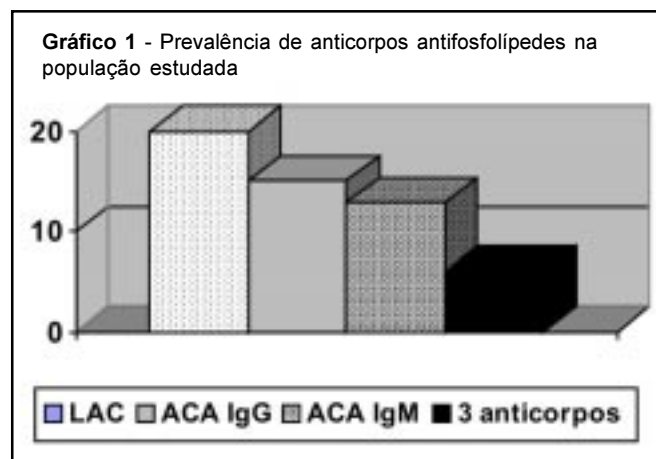
### ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram estudados por tabelas de freqüência e contingência com testes de Fisher e do qui quadrado. Significância adotada de 5%.

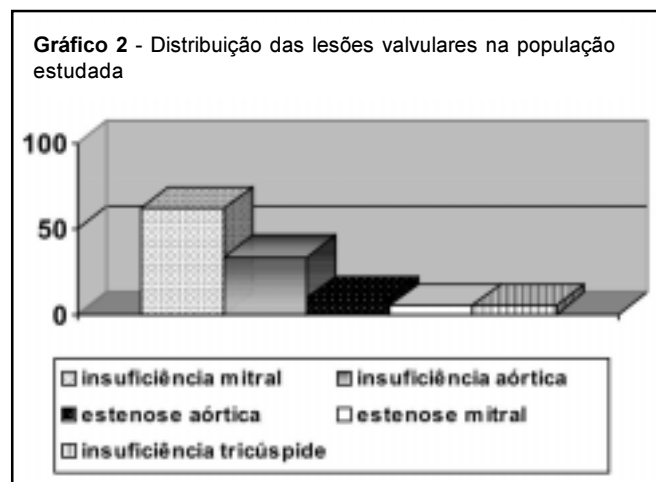
### RESULTADOS

A amostra estudada compunha-se de 4 homens e 89 mulheres com idade no diagnóstico de 11 a 68 anos (média de  $30,32 \pm 10,27$ ) e tempo de doença entre 2 e 384 meses (média de  $57,23 \pm 62,64$  meses).

Cerca de 15,05% dos pacientes eram positivos para ACA IgG; 12,9 % eram positivos para ACA IgM e 20% eram positivos para LAC. Em cerca de 6% dos pacientes existiam os 3 anticorpos (Graf. 1).



Encontrou-se lesão valvular em 21 (22,5%) dos pacientes. Em 13 deles (61,9 % dos portadores de doença valvular e 16,1% da amostra estudada) existia insuficiência mitral; em 7 pacientes (33,3% dos com lesão valvular e 7,5% de toda a amostra) existia insuficiência aórtica. Dois deles tinham estenose aórtica (9,5 % dos pacientes com lesão valvular e 2,1% da população estudada); em um paciente (4,7 % dos com lesões valvulares e 1,07% da população estudada) existia estenose mitral; em um outro indivíduo existia insuficiência tricúspide. Em 3 pacientes (3,2% da amostra total) existiam lesões duplas (Graf 2).



Não se encontrou correlação entre lesão valvular e ocorrência de ACA IgG ( $p=0,202$ ); ACA IgM ( $p=0,458$ ) ou LAC

( $p=0,686$ ). Esta associação não foi encontrada nem mesmo quando os 3 anticorpos eram positivos no mesmo paciente ( $p=1,0$ ).

Estudando-se a possível correlação entre presença dos anticorpos antifosfolípedes com lesões valvulares de insuficiência não se encontrou correlação entre elas e ACA IgG ( $p=0,128$ ), ACA Ig M ( $p=0,257$ ) ou LAC ( $p=0,67$ ). Nos dois pacientes com estenose os três anticorpos antifosfolípedes eram negativos. Estes dados estão resumidos na tabela 1.

### DISCUSSÃO

A ação dos anticorpos antifosfolípedes sobre o endotélio vascular é causa de trombogênese arterial e venosa em vasos dos mais variados calibres<sup>3</sup>. Muito tem sido estudado sobre os mecanismos desta ação pró-coagulante. Sabe-se que estes anticorpos atuam ativando a membrana plaquetária, inibindo a ação de anticoagulantes naturais tais como proteína C e S, antitrombina III e beta-2 glicoproteína I e reagindo cruzado com a LDL oxidada aumentando, assim, o risco de aterogênese<sup>3,5</sup>. Tem sido notado, também, que tais anticorpos podem aumentar produção da endotelina 1, expressão de moléculas de adesão como a VCAM e produção de interleucina-1, além de promover distúrbios na relação entre tromboxane-A2 e prostaciclina, favorecendo um aumento da primeira prostaglandina sobre a segunda<sup>3,5</sup>.

No coração, os anticorpos antifosfolípedes aumentam o risco de infartos do miocárdio e promovem o aparecimento de trombos intra-cardíacos<sup>6</sup>. Todavia a ação sobre endocárdio valvular tem gerado estudos com resultados controversos.

A lesão característica do LES no endocárdio é a endocardite de Liebmann Sacks que consta no aparecimento de lesões verrucosas, estéreis, situadas no endocárdio mural e valvular<sup>7,8</sup>. Aparece em cerca de 35-65% dos pacientes lúpicos à autopsia, mas, clinicamente podem ser silenciosas e sem repercussão hemodinâmica importante<sup>7,8</sup>.

A introdução da ecocardiografia como técnica diagnóstica tem mostrado que no LES o achado de válvulas cardíacas espessadas e mal funcionantes é comum<sup>9,10</sup>. Acredita-se que, tanto a endocardite de Liebman-Sacks como a lesão valvular, representem diferentes estágios de um único processo patológico, no qual a válvula fibrosada e malfuncionante é o resultado de um estágio final ou cicatricial da endocardite<sup>11</sup>.

Segundo Khasmata e cols, Nihoyamopoulos e cols e Cervera e cols, os quais usaram estudos ecocardiográficos bidimensionais, a presença dos anticorpos antifosfolípedes (tanto ACA como LAC) está associada de maneira significativa com a ocorrência de lesão valvular<sup>12,13,14</sup>. Já Roldan e cols, usando estudos transesofágicos não encontrou esta correlação<sup>15</sup>. O mesmo aconteceu com Vianna e cols que não encontraram esta correlação em estudos feitos em modelos animais para síndrome do anticorpo antifosfolípide<sup>16</sup>.

Na presente população não encontramos evidências de que os anticorpos antifosfolípedes estejam associados à lesão valvular. Talvez estas discrepâncias possam ser explicadas em termos de técnica tanto para a detecção da lesão valvular como para a dosagem de anticorpos. Entretanto maiores estudos são fundamentais nesta área, uma vez que o tratamento da síndrome do anticorpo antifosfolípide é feito de maneira totalmente diferente do que para vasculite do LES, usando-se anticoagulantes ao invés de imunossuppressores.

**Tabela 1-** Positividade dos diferentes anticorpos antifosfolípides nos pacientes com lesão valvular da amostra estudada

	n=93		n=50
	ACA IgG positivos=14	ACA IgM positivos=12	LAC positivos=10
Qualquer lesão valvular (n= 21 ou 22,5%)	n=5; p=0,202	n=4; p=0,458	n=3; p=0,685
Lesões de insuficiência (n= 21 ou 22,5%)	n=5;p=0,128	n=4; p=0,257	n= 3; p=0,67
Lesões de estenose (n= 2 ou 2,15%)	n= 0	n= 0	n= 0

n= número da amostra; ACA= anticorpo anticardiolipina; LAC= lúpus anticoagulante

### Referências

- 1- BYOUN J. Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory features. In Klippel JH; Crofford LJ, Stone JH, Weyand CM (Eds). **Primer on the Rheumatic Diseases** 12<sup>th</sup> Ed. Arthritis Foundation, Atlanta, 2001;335-45.
- 2- PETRI M. Antiphospholipid antibody syndrome. In Imboden J, Hellmann DB, Stone Jh (Eds) **Current Rheumatology: diagnosis and treatment**, 5<sup>th</sup> Ed, Mc Grow-Hill- NEW YORK 2004:179-82.
- 3- SEFER G. Antiphospholipid syndrome . **Dis Mon** 2003;49:691-742.
- 4- HOJNIK M; GEORGEJ;ZIPOREN L; SHOENFELD Y. Heart Valve Involvement in the Antiphospholipid Syndrome. **Circulation** 1996; 93:1579-87.
- 5- HAVIV YS. Association of anticardiolipin antibodies with vascular injury. **Postgrad Med J.** 2000;76:629-8.
- 6- ANDRONIKI B, MOSSA, FRANCIS CW, WOJEIECH Z, WATELET LFM, SANZ I. Anticardiolipin antibodies and recurrent coronary events. **Circulation** 2000;102:1258-63.
- 7- BRIDGEN W, BYWATERS EG, LESSOF MH, ROSS IP. The heart in systemic lupus erythematosus. **Br Heart J.** 1960;22:1-16.
- 8- KONG TQ, KELLUM RE, HASERICK JR. Clinical diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: a correlation of clinical and autopsy findings in thirty patients. **Circulation.** 1962;26:7-11.
- 9- KLINKHOFF AV, THOMPSON CR, REID GD, TOMLINSON CW. M-mode and two-dimensional echocardiographic abnormalities in systemic lupus erythematosus. **JAMA** 1985;253:3273-3277.
- 10- GALVE E, CANDELL-RIERA J, PIGRAU C, PERMANYER-MIRALDA G, GARCIA-DEL-CASTILLO H, SOLER-SOLER J. Prevalence, morphologic types, and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus. **N Engl J Med.** 1988;319:817-823.
- 11- HOJNIK M; JACOB GEORGE J; ZIPOREN L, SHOENFELD Y. Heart Valve Involvement (Libman-Sacks Endocarditis) in the Antiphospholipid Syndrome **Circulation.** 1996;93:1579-87.
- 12- KHAMASHTA MA, CERVERA R, ASHERSON RA, FONT J, GILA, COLTART DJ, VAZQUEZ JJ, PARE C, INGELMO M, OLIVER J, HUGHES GRV. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. **Lancet** 1990;335:1541-1544.
- 13- NIHOYANNOPOULOS P, GOMEZ PM, JOSHI J, LOIZOU S, WALPORT MJ, OAKLEY CM. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: association with raised anticardiolipin antibodies. **Circulation.** 1990;82:369-375.
- 14- CERVERA R, FONT J, PARE C, AZQUETA M, PEREZ-VILLA F, LOPEZ-SOTO A, INGELMO M. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. **Ann Rheum Dis.** 1992;51:156-159
- 15- ROLDAN CA, SHIVELY BK, LAU CC, GURULE FT, SMITH EA, CRAWFORD MH. Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. **J Am Coll Cardiol.** 1992;20:1127-1134.
- 16- VIANNA JL, TROTTER S, KHAMASHTA MA, CHIKTE S, OLSEN E, HUGHES GR. The heart and antiphospholipid antibodies in MRL-lpr/lpr mice. **Lupus** 1992; 1(6):357-61.

Recebido em 01-02-2006

Aceito em 13-02-2006

# TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

## CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

### HIPERTENSÃO ARTERIAL EM IDOSOS

CARLOS EDUARDO PAULO CARDOSO<sup>1</sup>

DENISE TOREJANE<sup>2</sup>

RODRIGO FERNANDO GHIGGI<sup>2</sup>

Descritores: Hipertensão Arterial Sistêmica, 7 JNC, Hipertensão em Idosos, Medicamentos Anti-hipertensivos.

Key-words: High Blood Pressure, JNC 7, Hypertension in Older Persons, Antihypertensive Agents.

#### Resumo

A hipertensão arterial sistêmica representa tanto uma doença, como um fator de risco para doença cardiovascular (DCV). Um aumento de 20/10mmHg na pressão arterial (PA) duplica o risco para DCV. Embora a redução da PA, através da mudança do estilo de vida e/ou terapia anti-hipertensiva, mostre reduzir significativamente o risco de DCV, estudos recentes indicam que muitos pacientes com hipertensão não têm um controle adequado da PA. O "Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure" (JNC 7) representa uma importante fonte de recomendações para o diagnóstico, classificação e manejo da hipertensão e condições cardiovasculares relacionadas. O JNC 7 preconiza que a maioria dos pacientes deveria receber, como terapia de primeira linha, diuréticos tiazídicos, mas muitos pacientes precisarão de dois ou mais anti-hipertensivos para atingir um controle adequado da PA. A escolha de outras opções terapêuticas anti-hipertensivas se baseia na presença de comorbidades, bem como fatores individuais como a etnia. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina e beta-bloqueadores exigem cuidados com suas indicações, administrações e contra-indicações, particularmente em pacientes com comorbidades cardiovasculares ou metabólicas. Importantes estudos sugerem que esses agentes podem oferecer outros benefícios além de reduzir a PA. Ademais, o uso de anti-hipertensivos sinérgicos pode proporcionar reduções mais acentuadas da PA, além de melhor controle e uso de doses menores de cada medicamento com menor risco de efeitos tóxicos. **Endocrinol.diabetes clin exp 2006;2:512-516.**

#### Abstract

Hypertension is both a disease and risk factor for cardiovascular disease (CVD) and each 20/10 mm Hg rise in blood pressure (BP) doubles the risk for CVD. Although BP reduction through lifestyle modification and/or antihypertensive therapy has been shown to dramatically reduce the risk for CVD, recent evidence has shown that many patients with hypertension do not have adequate BP control. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) provides comprehensive guidelines on the diagnosis, classification, and management of hypertension and related CV conditions. The JNC 7 guidelines recommend that most patients receive first-line therapy with thiazide diuretics, but the majority of patients will require 2 or more antihypertensive agents to achieve adequate BP control. The selection of additional antihypertensive therapies should be based on the presence of

concomitant CV and metabolic conditions as well as patient-specific factors such as race. An important role exists for angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, and beta-blockers, particularly in patients with comorbid CV or metabolic conditions. Clinical evidence suggests that these agents may offer benefits beyond simple BP lowering. Furthermore, synergies among antihypertensive classes may improve BP control and combination therapy may also permit the use of smaller doses of each medication and reduce the risk of dose-related adverse effects. **Endocrinol.diabetes clin exp 2006;2:512-516.**

#### INTRODUÇÃO

No passado, havia incerteza se a hipertensão arterial deveria ser tratada em pessoas de idade avançada, pois estudos anteriores incluíram poucos pacientes com mais de 60 anos<sup>1,2,3</sup>. Os achados dos principais estudos em hipertensão demonstraram que mesmo pequenas reduções da PA traduziam-se com queda significativa a morbimortalidade cardiovascular<sup>4,5</sup>. Vários estudos controlados randomizados e metanálises têm publicado avaliações do tratamento da hipertensão em pacientes com mais de 60 anos<sup>6,7,8</sup>. Em 2000, uma metanálise com 8 estudos incluindo 15.693 pacientes idosos tratados com terapia convencional por 4 anos demonstrou reduzir a mortalidade total, mortalidade cardiovascular, eventos cardiovasculares fatais ou não fatais e acidentes vasculares encefálicos (AVEs) fatais ou não fatais<sup>9,10,11</sup>. Em uma revisão Cochrane encontrou-se resultados similares, concluindo a importância do tratamento da hipertensão arterial em idosos como estratégia de redução da morbimortalidade<sup>12,14</sup>. Estudos mais recentes têm avaliado as diferenças entre os esquemas anti-hipertensivos (inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II, B-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio isolados ou em combinação) no tratamento da hipertensão em idosos<sup>15,17</sup>. Embora exista pequena diferença entre os tratamentos, não há diferença na mortalidade total<sup>18,20</sup>.

Metanálises documentaram redução de AVE em pacientes com mais de 80 anos e um benefício importante na redução de eventos cardiovasculares em pacientes com mais de 70 anos<sup>21,22</sup>. O The Systolic Hypertension in The Elderly: Lacidipine Long-term Study (SHELL) documentou benefícios similares no tratamento da hipertensão em idosos em 3 grupos (60 a 69 anos; 70 a 79 anos e a partir de 80 anos)<sup>23,25</sup>. Não houve apenas diminuição da morbidade e mortalidade, mas também melhora na qualidade de vida e preservação da função cognitiva. Entretanto, embora a demência seja mais comum em idosos com hipertensão, ainda são necessárias evidências que relacionem a hipertensão como causa de demência<sup>26,27</sup>.

<sup>1</sup>Disciplinas de Semiologia, Propedêutica e Clínica Médica da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná (FEPAR). Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

<sup>2</sup>Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. E-mail: rfg123@pop.com.br

TABELA 1 - NÍVEL DAS RECOMENDAÇÕES\*

RECOMENDAÇÃO CLÍNICA	NÍVEL	COMENTÁRIO
PA isolada deve ser o 1º marcador para diagnóstico e manejo em idosos <sup>6</sup>	B	Baseado em dados epidemiológicos
A meta para PA recomendada em idosos é < 140/90 mmHg <sup>6</sup>	A	
A meta para PA recomendada em pacientes com diabetes e doença renal crônica é < 130/80 mmHg <sup>6</sup>	A	Estudos em <i>Diabetes Mellitus</i> e doença renal crônica não específicos para pacientes idosos
Não há idade limite para tratar hipertensão <sup>6,19,22, 24</sup>	C	
Os diuréticos tiazídicos são o tratamento de 1ª linha para hipertensão sistólica isolada e devem ser considerados em qualquer esquema anti-hipertensivo em idosos <sup>6</sup>	A	

\*Dados obtidos de: Gibson MV, Dickerson LM. Management of Hypertension in Older Persons. American Family Physician 2005; 71(3): 469-476.

### Considerações especiais no tratamento da Hipertensão

As recomendações do JNC 7 para tratamento da hipertensão são similares para população em geral e idosos. Os pontos-chave incluem: (1) tratamento da pressão sistólica isolada; (2) diuréticos tiazídicos são drogas de primeira linha; (3) o uso de drogas de segunda linha está baseado nas comorbidades e fatores de risco (Tabela 2); (4) pacientes com PA sistólica >160 mmHg ou diastólica >100 mmHg geralmente necessitam de 2 ou mais agentes para alcançar a meta; (5) iniciar o tratamento com dose baixa do anti-hipertensivo escolhido e titular lentamente para minimizar os efeitos adversos, como hipotensão ortostática; (6) perder peso e reduzir a ingestão de sódio (máximo de 6g de sal/dia)<sup>6,28,29</sup>. Estas mostraram ser intervenções possíveis e efetivas em idosos com hipertensão<sup>28</sup>. Modificações no estilo de vida, como perda de peso e redução moderada de sal, reduzem as necessidades

medicamentosas (Tabela 3)<sup>6,16</sup>. O JNC 7 recomenda a adoção da dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), a qual reduziu a pressão arterial de forma similar à terapia com monodroga; (7) promover a aderência aos esquemas anti-hipertensivos, envolver os pacientes no alcance dos objetivos e garantir que a confiança do paciente e as experiências prévias sejam incorporadas ao plano de tratamento<sup>6,28</sup>. Simplifique o regime medicamentoso tendo em mente os custos.

Devido a um metabolismo mais lento das drogas, reflexos autonômicos posturais mais lentos e uma maior prevalência de doença arterial coronariana em idosos, é importante começar com doses baixas, ajustando-as lentamente (ao longo de meses). Para pacientes com quadro clínico de hipotensão ortostática, os medicamentos devem ser ajustados com base na pressão arterial aferida com o paciente em pé<sup>16</sup>.

TABELA 2 – Comparação de anti-hipertensivos em idosos<sup>6,28,29</sup>

	Diuréticos tiazídicos	β-bloqueadores	IECA e BRA	Bloqueadores do canal de cálcio
<b>Segurança</b>	Distúrbios hidroeletrólíticos, principalmente hipocalemia; insuf. renal aguda e desidratação; interações com a digoxina e AINhs	Broncoespasmo; interações com digoxina, diltiazem e verapamil	Distúrbio hidroeletrólítico: hipercalemia (principalmente em doença renal crônica); hipotensão; insuf. renal aguda; angioedema; interações com AINhs, diuréticos poupadores de K <sup>+</sup>	Não-diidropiridínicos: bloqueio AV, bradicardia Diidropiridínicos: hipotensão, taquicardia reflexa. Interações: ciclosporina, sucos cítricos
<b>Tolerabilidade</b>	Disfunção sexual, ortostatismo	Sedação, depressão, disfunção sexual	Tosse com IECA	Edema periférico, constipação, hiperplasia gengival
<b>Eficácia</b>	Hipertensão, hipertensão sistólica isolada, insuf. cardíaca, diabetes, alto risco para doença cardiovascular, prevenção secundária do AVE	Hipertensão, insuf. cardíaca, pós-IAM, alto risco para doença cardiovascular	Hipertensão, insuf. cardíaca, pós IAM, alto risco para doença cardiovascular, diabetes, doença renal crônica e prevenção secundária de AVE	Hipertensão, diabetes, alto risco para doença cardiovascular. Controle dos sintomas em angina estável, isquemia miocárdica e fibrilação atrial
<b>Preço</b>	\$	\$	\$\$	\$\$\$
<b>Simplicidade</b>	1x/dia	1-2x/dia	1-2x/dia	1-2x/dia

**TABELA 3 – Modificações do estilo de vida\*.#**

Modificações	Recomendações	Redução da PA sistólica
Perda de peso	Manter IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m <sup>2</sup>	5-20 mmHg para 10 kg perdidos
Dieta DASH	Consumir dieta rica em frutas, vegetais e pobre em gorduras saturadas	8-14 mmHg
Restrição de Na <sup>+</sup>	No máximo 2,4g de Na <sup>+</sup> ou 6g de sal por dia	2-8 mmHg
Atividade física	Exercício aeróbico regular como caminhada (no mín. 30 minutos/ dia, 4x/ semana)	4-9 mmHg
Moderação no consumo de álcool	Limitar o consumo de álcool a 2 doses (30ml de álcool; 720ml de cerveja; 300ml de vinho ou 90ml de whisky) por dia para os homens e no máx. 1 dose por dia para as mulheres e indivíduos magros	2-4 mmHg

\* Combater o tabagismo para reduzir o risco cardiovascular total.

# Os efeitos da modificação do estilo de vida são dose e tempo dependentes e podem ser maiores em alguns indivíduos.

## AGENTES ESPECÍFICOS

### Diuréticos Tiazídicos

O estudo ALLHAT, realizado em pacientes com idade média de 67 anos, mostrou que um diurético tiazídico (clortalidona) em doses baixas ou moderadas (12,5 a 25 mg) é superior ao IECA (lisinopril – 10 a 40 mg) ou ao bloqueador de canal de cálcio (amlodipino – 2,5 a 10 mg) na redução de eventos cardiovasculares com um custo muito menor<sup>20</sup>. Os tiazídicos exercem um efeito maior sobre a pressão arterial sistólica que a diastólica e por isso representam as drogas de escolha para a hipertensão sistólica isolada<sup>19</sup>. Quase todos os regimes anti-hipertensivos devem incluir um diurético em baixas doses<sup>16</sup>.

Alguns pontos devem ser considerados quando diuréticos tiazídicos são usados em pacientes idosos (Tabela 2). Estes são mais propensos à desidratação induzida por tiazídicos e a alterações ortostáticas; necessitando medidas para prevenção de quedas. Eletrólitos séricos devem ser monitorados frequentemente e a hipocalcemia deve ser tratada com administração de potássio e a adição de um diurético poupador de potássio como a espironolactona ou a combinação de triantereno e hidroclorotiazida<sup>29,31</sup>. A hipopotassemia predispõe arritmias ventriculares e impede o efeito cardioprotetor da redução pressórica<sup>16,29,32</sup>. Embora pouco estudados, sua eficácia pode ser menor em pacientes com doença renal crônica<sup>6,29</sup>. Ácido úrico e tiazídicos competem pela excreção nos túbulos renais; por isso, é necessário cautela em pacientes com história de gota<sup>31</sup>. Ainda que os tiazídicos tenham potencial para elevar os níveis de LDL colesterol e a glicemia, estes efeitos são pequenos com baixas doses. Além disso, essa terapia provou reduzir a morbimortalidade cardiovascular em hipertensos diabéticos<sup>16,21,33</sup>.

A associação com digoxina pode aumentar o risco de intoxicação digital, pois os diuréticos induzem distúrbios hidroeletrólíticos<sup>29</sup>. Antiinflamatórios não-hormonais podem reduzir as ações diuréticas e anti-hipertensivas dos tiazídicos. Problemas similares podem ocorrer com doses diárias de aspirina superiores a 325 mg, mas não parecem surgir com 81 mg por dia<sup>6</sup>. Quando um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) é adicionado à terapia diurética, há risco de hipotensão na primeira dose ou de insuficiência renal aguda<sup>29</sup>.

### β-bloqueadores

Os β-bloqueadores reduzem a mortalidade e mor-

bidade em idosos hipertensos. Outras indicações para o uso de β-bloqueadores em idosos incluem: alto risco para doença coronariana, prevenção secundária do infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca (Tabela 4)<sup>6</sup>. Embora a farmacocinética e a farmacodinâmica sejam diferentes entre os vários β-bloqueadores, eles têm eficácia anti-hipertensiva semelhantes. Antes de introduzir os β-bloqueadores, deve-se levar em conta que a terapia crônica foi associada com um aumento de 28% no risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 2<sup>16</sup>. Beta-bloqueadores lipofílicos, como o propranolol, atravessam a barreira hematoencefálica, podendo causar sedação, depressão e disfunção sexual em idosos<sup>27</sup>. Com isso, atenolol, bisoprolol e metoprolol são preferidos por serem cardioseletivos, com pouca solubilidade lipídica<sup>29</sup>.

Beta-bloqueadores são contra-indicados em asmáticos, principalmente os agentes não-seletivos (nadolol e propranolol)<sup>6</sup>. O grupo dos β-bloqueadores pode causar bradicardia, anormalidades de condução e insuficiência cardíaca, se iniciado agressivamente, em pacientes com disfunção ventricular esquerda pré-existente, especialmente em idosos<sup>6, 29, 31</sup>. A dose deve ser diminuída gradativamente antes da sua interrupção para minimizar o risco de taquicardia reflexa<sup>26</sup>. Devem ser utilizados com cuidado em combinação com outros cronotrópicos negativos, tais como diltiazem, verapamil e digoxina<sup>6, 29, 31</sup>.

### Inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina II

A inibição farmacológica do sistema renina-angiotensina-aldosterona pode ocorrer por inibição na formação de angiotensina II (inibidores da enzima de conversão da angiotensina – IECAs) ou por bloqueio do seu receptor (bloqueadores do receptor AT1 de angiotensina II – BRAs). Inibidores da ECA e BRAs são agentes de primeira linha em insuficiência cardíaca, diabetes mellitus e doença renal crônica (Tabela 4)<sup>6</sup>. Os IECAs (enalapril, lisinopril, ramipril,trandolapril) também são primeira linha em situações pós-infarto miocárdico, alto risco de doença coronariana e prevenção secundária de AVE<sup>6</sup>. Estudos comparativos entre os IECAs mostraram eficácia semelhante<sup>29</sup>.

Geralmente, IECAs e BRAs são bem tolerados e a incidência de efeitos adversos é baixa (Tabela 2). Embora raro (1:2000), pode ocorrer angioedema em qualquer fase do tratamento que parece ser mais freqüente em negros<sup>16,21,29,31</sup>. Tosse seca ocorre em 3 a 39% dos pacientes e pode ser necessário descontinuar a terapia<sup>16</sup>. BRAs (olmesartan, candesartan, irbesartan, losartan, valsartan) são al-

ternativas para pacientes com tosse associada a IECAs. Geralmente, é recomendado evitar o uso de BRAs em pacientes com história de angioedema relacionado ao uso de IECAs<sup>34</sup>. A hipotensão é uma preocupação em indivíduos desidratados, pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e estenose renal bilateral<sup>6,29</sup>. Portanto, pela alta prevalência em idosos, hipotensão e função renal devem ser monitoradas. Nestas condições, os pacientes podem ter elevação nos níveis de creatinina depois do início do uso de IECA embora potencialmente preservem a função renal. Não há um valor limite de creatinina sérica a partir do qual o IECA não deve ser usado, mas um aumento abrupto acima de 30% autoriza a interrupção temporária ou diminuição da dose<sup>6,35</sup>. Os IECAs também podem causar hipercalemia, por isso os eletrólitos séricos devem ser monitorizados periodicamente, principalmente em pacientes que utilizam diuréticos poupadores de potássio<sup>6,31</sup>. A exemplo dos tiazídicos, os AINHS podem diminuir a ação anti-hipertensiva dos IECAs e BRAs<sup>6,31</sup>.

### Bloqueadores do canal de cálcio

Os bloqueadores do canal de cálcio inibem o influxo intracelular de cálcio nas fibras musculares lisas dos vasos, causando vasodilatação das artérias coronárias e periféricas. Há duas classes de bloqueadores do canal de cálcio – diidropiridinas e não- diidropiridinas – ambas efetivas no tratamento da hipertensão em idosos<sup>6</sup>. Os bloqueadores do canal de cálcio são agentes de primeira linha em pacientes com alto risco de doença coronariana e diabetes mellitus (Tabela 4)<sup>6</sup>. As não-diidropiridinas (diltiazem, verapamil) têm efeito inotrópico e cronotrópico negativo, sendo benéficas na fibrilação atrial e taquiarritmias supra-ventriculares<sup>29</sup>. Diidropiridinas (amilodipina, felodipina) são seguros para uso em pacientes com insuficiência cardíaca, hipertensão ou angina estável<sup>36</sup>. Os agentes de ação curta não são recomendados, pois podem precipitar isquemia miocárdica, IAM, AVE e morte<sup>16,6</sup>.

Em comparação com outros anti-hipertensivos, revisões têm verificado que os bloqueadores de canal de cálcio são equivalentes ou inferiores a outros agentes anti-hipertensivos<sup>21,37,38</sup>. São efetivos em pacientes com hipertensão sensível ao sal, tais como negros e idosos<sup>6</sup>. Intera-

ções com outras drogas e alimentos são relatadas com bloqueadores do canal de cálcio (Tabela 2). Em particular, frutas cítricas podem aumentar a biodisponibilidade da felodipina levando a hipotensão importante. O diltiazem pode inibir o metabolismo da ciclosporina, em pacientes transplantados, desencadeando intoxicação por ciclosporina<sup>29,31</sup>. As diidropiridinas, principalmente nifedipina, podem causar hipotensão ortostática, edema periférico e hiperplasia gengival<sup>6</sup>. Estes são problemas particularmente importantes em idosos<sup>39</sup>. O verapamil geralmente é uma causa de constipação em idosos<sup>29, 31</sup>.

### OUTROS AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS

Bloqueadores alfa-adrenérgicos periféricos, agentes de ação central e vasodilatadores têm uso limitado em idosos, em virtude de seus efeitos adversos. Embora reduzam efetivamente a pressão arterial, não reduzem a morbimortalidade em hipertensos. Os agonistas alfa 1-adrenérgicos de ação central incluem: clonidina, metildopa e reserpina. Esses agentes atuam centralmente e podem causar sedação, boca seca e depressão<sup>6,29</sup>. Pode haver hipotensão, retenção de sódio e água. Interrupção abrupta de altas doses pode causar hipertensão rebote, fazendo deles uma escolha ruim para pacientes com baixa aderência ao tratamento<sup>29</sup>. Os vasodilatadores hidralazina e minoxidil também causam retenção de sódio e água e taquicardia reflexa; com isso, eles não são úteis como monoterapia<sup>31</sup>.

### CONCLUSÃO

A terapia anti-hipertensiva tem mostrado reduzir a morbimortalidade em idosos com hipertensão sistólica ou diastólica. Esse benefício parece persistir em pacientes com mais de 80 anos, mas a minoria tem controle adequado da pressão arterial. A pressão sistólica é o mais importante fator preditivo de doença cardiovascular. A aferição da pressão arterial em idosos deve incluir uma avaliação da hipotensão ortostática. Os diuréticos em baixas doses permanecem como terapia de primeira linha para pacientes idosos. Os beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor de angiotensina II e bloqueadores dos canais de cálcio são medicamentos de segunda linha que devem ser selecionados com base nas comorbidades e fatores de risco.

**TABELA 4 – Agentes de primeira linha em condições específicas**

Hipertensão	Condição	Droga de primeira linha
<b>Estágio 1</b>	a) Pctes. sem condições específicas b) Insuf. cardíac c) Pós-IAM d) Alto risco de doença coronariana e) Isquemia cardíaca f) Diabetes g) Doença renal crônica h) Prevenção secundária de AVE i) Negros j) Idosos	a) Diuréticos para a maioria b) Diuréticos, IECA, β-bloqueador, BRA ou antagonista da aldosterona c) IECA, beta-bloqueador ou antagonista da aldosterona d) Diurético, β-bloqueador, IECA ou bloqueador de canal de cálcio e) β-bloqueador ou antagonista de canal de cálcio f) Diurético, β-bloqueador, IECA, BRA ou bloqueador de canal de cálcio g) IECA, BRA h) Diurético + IECA i) Diurético ou bloqueador de canal de cálcio j) Diurético para a maioria; considerar IECA, BRA, β-bloqueador, bloqueador de canal de cálcio ou combinações
<b>Estágio 2</b>	a) Pctes sem condições específicas b) Pctes com condições específicas	a) Combinação de 2 drogas para a maioria: diuréticos + IECA, BRA, β-bloqueador ou bloqueador de canal de cálcio b) Combinação de 2 drogas para maioria: diurético + tratamento conforme estágio 1

Dados obtidos de: Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1221.



## Referências

- 1- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) / Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. **Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o Período 1980-2050 – Revisão 2004**. Acesso on-line em 27 de junho de 2005: <http://www.ibge.gov.br/>
- 2- Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de Saúde. Indicadores e Dados Básicos. Indicadores de mortalidade. **Mortalidade proporcional por grupos de causas**. Acesso online em 27 de junho de 2005: <http://www.datasus.gov.br/>
- 3- American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – Update 2005.
- 4- IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial; **Revista Brasileira de Hipertensão**. 2002; 9 (4): 359-408.
- 5- HAJJAR I, KOTCHEN TA. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States, 1988-2000. **JAMA**. 2003; 290:199-206.
- 6- CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, CUSHMAN WC, GREEN LA, IZZO JL JR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension** 2003;42:1206-52.
- 7- FRANKLIN SS, JACOBS MJ, WONG ND, L'ITALIEN GJ, LAPUERTA P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. **Hypertension** 2001;37:869-74.
8. LAKATTA EG. Cardiovascular aging in health. **Clin Geriatr Med** 2000; 16:419-44.
- 9- FRANCO GC, SCHAIRER HL JR. Hypertension. Contemporary challenges in geriatric care. **Geriatrics** 2003;58:44-9.
- 10- BLACHER J, STAESSEN JA, GIRERD X, GASOWSKI J, THIJLS L, LIU L, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. **Arch Intern Med** 2000;160:1085-9.
- 11- IV DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. **Rev. Bras. Hipertensão** 2002; 9(4):359-408.
- 12- MESSERLI FH, VENTURA HO, AMODEO C. Osler's maneuver and pseudohypertension. **N Engl J Med** 1985; 312:1548 – 1551.
- 13- GOMES MAM, MION DJ. A relevância da monitorização residencial da pressão arterial (MRPA). **Rev. bras. hipertens** 2003;10(3):203-207.
- 14- STAESSEN JA, THIJLS L, FAGARD R, O'BRIEN ET, CLEMENT D, DE LEEUW PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. **JAMA** 1999;282:539-46.
- 15- SOMES GW, PAHOR M, SHORR RI, CUSHMAN WC, APPLGATE WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. **Arch Intern Med** 1999;159:2004-9.
- 16- VICTOR R. Hipertensão Arterial. In: Cecil – **Tratado de Medicina Interna**. Goldman L (Ed.), Ausiello D (Ed.). Rio de Janeiro: ELSEVIER; 2005 p. 415.
- 17- PROGRESS COLLABORATIVE GROUP: Randomized trial of a perindopril-based bloodpressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. **Lancet** 2001; 358:1033-1041.
- 18- CUSHMAN CW, BLACK HR. Hipertensão em Idosos. **Clínicas Cardiológicas da América do Norte** 1997; 5:1202-1212.
- 19- STAESSEN JA, GASOWSKI J, WANG JG, THIJLS L, DEN HONDE, BOISSEL JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials [published erratum appears in **Lancet** 2001;357:724]. **Lancet** 2000;355:865-72.
- 20- MULROW C, LAU J, CORNELL J, BRAND M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. **Cochrane Database Syst Rev** 2004;(3):CD000028.
- 21- ALLHAT OFFICERS AND COORDINATORS FOR THE ALLHAT COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [published erratum appears in **JAMA** 2003;289:178]. **JAMA** 2002;288(23):2981-3007.
- 22- WING LM, REID CM, RYAN P, BEILIN LJ, BROWN MA, JENNINGS GL, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. **N Engl J Med** 2003;348:583-92.
- 23- DAHLOF B, DEVEREUX RB, KJELDSSEN SE, JULIUS S, BEEVERS G, DE FAIRE U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. **Lancet** 2002;359:995-1003.
- 24- HANSSON L, LINDHOLM LH, EKBOM T, DAHLOF B, LANKE J, SCHERSTEN B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. **Lancet** 1999;354:1751-6.
- 25- GUEYFFIER F, BULPITT C, BOISSEL JP, SCHRON E, EKBOM T, FAGARD R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. **Lancet** 1999;353:793-6.
- 26- MALACCO E, MANCIA G, RAPPPELLIA, MENOTTI A, ZUCCARO MS, COPPINI A. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. **Blood Press** 2003;12:160-7.
- 27- PAPADEMETRIOU V. Hypertension and cognitive function. Blood pressure regulation and cognitive function: A review of the literature. **Geriatrics** 2005; 60(1):20 – 24.
- 28- SACKS FM, SVETKEY LP, VOLLMER WM, APPEL JL, BRAY GA, HARSHA D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. **N Engl J Med** 2001;344:3-10.
- 29- E-facts. The next dimension in drug information. Facts and Comparisons. **Wolters Kluwer Health, Inc.** Accessed online September 29, 2004, at: <http://www.efactsonline.com/>.
- 30- WHELTON PK, APPEL LJ, ESPELAND MA, APPLGATE WB, ETTINGER WH JR, KOSTIS JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE) [published erratum appears in **JAMA** 1998;279:1954]. **JAMA** 1998;279:839-46.
- 31- THE SIXTH REPORT OF THE JOINT NATIONAL COMMITTEE on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure [published erratum appears in **Arch Intern Med** 1998;158:573]. **Arch Intern Med** 1997;157:2413-46.
- 32- FRANSE LV, PAHOR M, DI BARI M, SOMES GW, CUSHMAN WC, APPLGATE WB. Hypokalemia associated with diuretic use in cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. **Hypertension** 2000;35:1025-30.
- 33- LAKSHMAN MR, REDADJ, MATERSON BJ, CUSHMAN WC, FREIS ED. Diuretics and beta-blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. **Arch Intern Med** 1999;159:551-8.
- 34- Gavras I, Gavras H. Are patients who develop angioedema with ACE inhibition at risk of the same problem with AT1 receptor blockers? **Arch Intern Med** 2003;163:240-1.
- 35- BAKRIS GL, WEIR MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? **Arch Intern Med** 2000;160:685-93.
- 36- PACKER M, O'CONNOR CM, GHALI JK, PRESSLER ML, CARSON PE, BELKIN RN, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. **N Engl J Med** 1996;335:1107-14.
- 37- PSATY BM, LUMLEY T, FURBERG CD, SCHELLENBAUM G, PAHOR M, ALDERMAN MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. **JAMA** 2003;289:2534-44.
- 38- PEPINE CJ, HANDBERG EM, COOPER-DEHOFF RM, MARKS RG, KOWEY P, MESSERLI FH. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. **JAMA** 2003;290:2805-16.
- 39- SLAVACHEVSKY I, RACHMANI R, LEVI Z, BROSH D, LIDAR M, RAVID M. Effect of enalapril and nifedipine on orthostatic hypotension in older hypertensive patients. **J Am Geriatr Soc** 2000;48:807-10.

Recebido em 07-02-2006

Aceito em 14-02-2006

# **A Unidade de Diabetes do Hospital Evangélico de Curitiba informa à classe médica, que está realizando monitorização contínua de glicose através do uso do CGMS Continuous Glucose Monitoring System- Meditronic-MiniMed.**

Monitoramos a glicemia de seu paciente por 72 horas sem interferência no tratamento. Os resultados são laudados e enviados ao médico, afim de que através das informações contidas nos gráficos, seja tomada a conduta terapêutica . O paciente, ao colocar o sensor, deverá continuar o seu dia a dia, inclusive, se morar em cidade próxima a Curitiba deveria colocar o aparelho e voltar para a sua cidade fazendo o uso do mesmo durante os dias preconizados.



O CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) consiste em um sensor que obtém medidas da glicemia a cada 5 minutos, dia e noite por um período de 3 dias. Isto dá ao médico a possibilidade de uma melhor programação das doses de insulina e ajustes necessários para o controle da glicemia em horários onde foram detectados hiper ou hipoglicemias.

O sensor é inserido no subcutâneo e ligado a um pequeno monitor como se fosse um *pager*, semelhante ao processo da bomba de infusão de insulina. Um sinal eletrônico proporcional à glicose sanguínea é transmitido ao monitor que armazena estas informações, que são ao término do exame, transmitidas por um programa especial para o computador mostrando o resultado de 72 horas de monitorização contínua da glicose. Este é um método seguro e eficaz de analisar a variabilidade das glicemias, assim como de detectar a ocorrência de hipoglicemias durante a madrugada. Realiza cerca de 288 leituras por dia ( 864 ao final dos 3 dias). Um diário, como se fosse o Holter, é usado para anotar o dia-a-dia do paciente, bem como os horários de medicação. Estes dados são também colocados no aparelho, assim como, as glicemias capilares usuais realizadas para fazer a calibração do sensor.



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA  
FACULDADE EVANGÉLICA DE MEDICINA DO PARANÁ

# PROJETO DOCE

DIABETES OBJETIVANDO  
CONTROLE E EDUCAÇÃO

MANEJO PRÁTICO DO  
DIABETES



UNIDADE DE DIABETES  
HOSPITAL - DIA



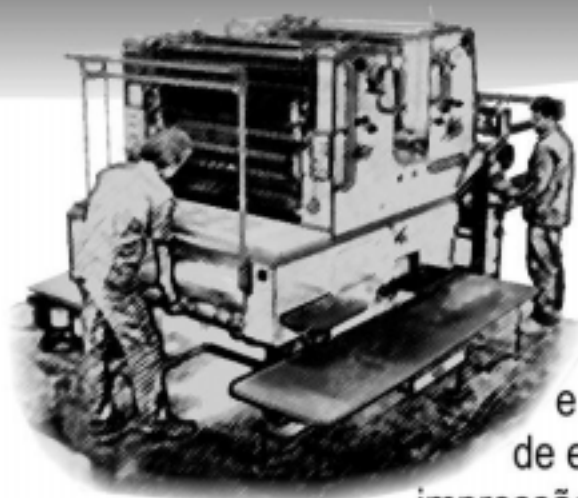
## GEED

GRUPO DE ESTUDOS EM ENDOCRINOLOGIA  
E DIABETES

- 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 devem ser encaminhados em disquetes e em duas vias impressas. 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:
- título (com tradução para o inglês);
  - nome completo dos autores;
  - citação do local (endereço completo) onde fora realizado o trabalho;
  - títulos completos dos autores;
  - unitermos (ou "palavras-chave") em português e inglês;
  - resumo do trabalho em português, sem exceder um limite de 250 palavras;
  - introdução;
  - material ou casuística e método ou descrição do caso;
  - resultados;
  - discussão e/ou comentários (quando couber);
  - conclusões (quando couber);
  - summary (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo, não excedendo 250 palavras;
  - referências bibliográficas (como citados a seguir no item 08) em ordem alfabética;
  - 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.  
Em trabalhos prospectivos, envolvendo seres humanos, é considerada fundamental a aprovação prévia por um Comitê de Ética, devendo o trabalho seguir as recomendações da Declaração de Helsinki. Os pacientes devem ter concordado com sua participação no estudo.
- 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 inserida. 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 da World List of Scientific Periodicals (Buterwoths, Londres, 4ª edição, 1963-65), seguindo-se o número do volume, páginas inicial e final e ano. Quando se tratar de livro, deverão ser indicados o autor, título do livro (em itálico ou negrito), tradutor, firma editora, cidade em que foi publicado, volume, número da edição, ano de impressão, páginas inicial e final. Em se tratando de capítulo de livro, devem constar: nome do autor do capítulo, título do capítulo, seguido da palavra latina *in*, nome do autor da obra, título do livro e demais indicações referidas acima.  
Exemplo de citação de trabalho publicado livro:  
SKARE, T.L **Reumatologia**: Princípios e Práticas Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,1999;260-262  
Capítulo de Livro: RUCH,TC.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. Deverá ser sempre indicada a fonte obtida de recursos.
- 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**.

# Fazemos mais do que uma boa impressão.

## Oferecemos mais do que serviços gráficos.



Contando com uma estrutura de pré-impressão e impressão oferecemos melhores custos e prazos de entrega, ou seja, criação, produção de fotolito, impressão e acabamento do seu material num só lugar.

### Criação e Produção

Facilitando o desenvolvimento de novos trabalhos e garantindo o resultado final dos materiais impressos, oferecemos aos nossos clientes uma equipe de criação pronta para executar os mais diversos trabalhos.

- Criação de logomarcas
- Peças Publicitárias
- Catálogos
- Papelaria em geral  
(cartões de visita, papel de carta, envelopes, etc.)
- Folhetos
- Mala Direta
- Manuais
- Revistas
- Livros
- Jornais

*A mais de 30 anos imprimindo materiais de qualidade, cumprindo prazos e praticando uma política de preços alinhada à realidade dos nossos clientes.*

### Logística

Nossa área de logística integra toda infra-estrutura de manuseio, embalagem, identificação e transporte oferecendo segurança e tranquilidade para a distribuição de todo material impresso.

