

A MAIS PODEROSA FONTE DE INFORMAÇÃO DO UNIVERSO, 50 ANOS DE CONVIVÊNCIA COM O DNA

A dupla hélice do DNA entrou em nossas vidas a partir de 1953, daquele ano em diante a ciência tornou-se mais sábia e poderosa, haviam descoberto, fotografado e desenhado o segredo da vida. O DNA tornou-se desde então nosso companheiro, no exame de biologia da escola secundária, no vestibular, nos filmes de ficção científica e suspense dando resolução aos crimes, curando doenças, participando dos debates sobre clonagem humana.

Em 1962 seus descobridores foram finalmente reconhecidos com a conquista do NOBEL em fisiologia. Infelizmente Rosalind Franklin não viveu para receber o prêmio por seu trabalho, pois, foi partindo das descobertas dela que Watson e Crick chegaram ao DNA e nós no ano 2003 ao PROJETO GENOMA HUMANO.

Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Texto sobre a descoberta do DNA publicado James Watson e Francis Crick no Nature em 1953

A structure for Deoxyribose Nucleic Acid

The year 1953 could be said to mark, in biology at least, the end of history. Here is James Watson and Francis Crick's paper on the structure of DNA, which ushered in the new era with the celebrated understatement near the end. (as published in NATURE magazine)

2 April 1953

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

We wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey (1). They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate diester groups joining β -D-deoxyribofuranose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furberg's² model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furberg's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There is a residue on each every 3.4 A. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 A. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 A. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are : adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine ; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally (3,4) that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ration of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact. The previously published X-ray data (5,6) on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on interatomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at King's College, London. One of us (J. D. W.) has been aided by a fellowship from the National Foundation for Infantile Paralysis.

J. D. WATSON F. H. C. CRICK

Medical Research Council Unit for the Study of Molecular Structure of Biological Systems, Cavendish Laboratory, Cambridge. April 2.

1. Pauling, L., and Corey, R. B., Nature, 171, 346 (1953); Proc. U.S. Nat. Acad. Sci., 39, 84 (1953).
2. Furberg, S., Acta Chem. Scand., 6, 634 (1952).
3. Chargaff, E., for references see Zamenhof, S., Brawerman, G., and Chargaff, E., Biochim. et Biophys. Acta, 9, 402 (1952).
4. Wyatt, G. R., J. Gen. Physiol., 36, 201 (1952).
5. Astbury, W. T., Symp. Soc. Exp. Biol. 1, Nucleic Acid, 66 (Camb. Univ. Press, 1947).
6. Wilkins, M. H. F., and Randall, J. T., Biochim. et Biophys. Acta, 10, 192 (1953).

VOL 171, page737, 1953



Francis Crick, James Wtson, Maurice Wilkins, Rosalind Franklin
www.mun.ca/biology

Neste ano, a Revista Endocrinologia Clínica e Experimental, destacará vários eventos que envolvem a Hipófise.. Nesta edição homenageamos um jovem médico paranaense, o Professor Doutor Salmo Raskin, pesquisador que com esforço, dedicação e após muitas horas de trabalho no Laboratório de Genética Molecular na Universidade de Vanderbilt nos Estados Unidos, fez a descoberta do Gene do Fator de Transcrição Específico Hipofisário Humano (Pit-1).

O Dr. Salmo formou-se em Medicina na Universidade Federal do Paraná em 1987. Para conclusão de sua Residência em Pediatria nesta Universidade preparou a monografia "A genética e o Futuro da Pediatria" e este tema o despertou para a especialização em genética. Foi aceito na Divisão de Genética em Endocrinologia do Departamento de Pediatria da Universidade de Vanderbilt, chefiado pelo Dr. John A. Phillips 3rd (descobridor do gene da deficiência do GH) que foi seu orientador. A sua descoberta está documentada na revista Hum Genet 1996 Dec; 98 (6): 703-5. Queremos destacar também que com sua pesquisa foi um dos primeiros e poucos brasileiros incluídos no Projeto Genoma Humano.

Dra Edna J.L.Barbosa
Unidade de Neuroendocrinologia

Serviço de Endocrinologia e Diabetes Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

O mapeamento genético do Pit-1 em humanos: o gene dos genes.

SALMO RASKIN

Imaginemos a seguinte situação clínica: recebemos em nossa clínica uma família composta por um casal e seus 5 filhos, sendo dois homens e três mulheres. Eles procuraram-nos, pois, apesar dos pais serem absolutamente normais, um filho e duas filhas apresentavam severa baixa estatura desde o nascimento. Além disso, os três passaram a desenvolver sinais e sintomas típicos de hipotireoidismo. Os outros dois filhos do casal são normais. Como explicaremos estes sinais em três irmãos? Pura coincidência? Algum fator ambiental? Se esta fosse a causa, porque os outros dois filhos seriam normais, compartilhando o mesmo ambiente dos três afetados? Algum fator genético e hereditário poderia ser a explicação? Dos exames complementares solicitados por nós, chamavam a atenção uma deficiência de hormônio do crescimento, prolactina e hormônio estimulante da tireóide. Porém, a dosagem de hormônio adrenocorticotrófico, luteinizante e folículo-estimulante eram normais. Uma ressonância magnética de crânio sugeria uma redução do volume da hipófise. Que problema genético poderia causar ao mesmo tempo uma mutação no gene do hormônio do crescimento (cromossomo 17), no gene da prolactina (cromossomo 6) e ao mesmo tempo no gene do hormônio estimulante da tireóide (cromossomo 1)? Haja mutação para atingir três genes em cromossomos tão diferentes, sem atingir nem um outro gene!! Uma explicação mais plausível para este enigma era, sem dúvida, necessária.

Analisando-se famílias com estas características clínicas, e lembrando que estes três hormônios são produzidos na adenohipófise, passamos a procurar uma resposta que explicasse todo o quadro. Iniciamos nosso trabalho junto com o Projeto Genoma Humano, em 1990, que se baseou no conhecimento de que em pelo menos duas linhagens de ratos, já se conhecia um fator que pudesse controlar, ao mesmo tempo, a expressão dos três genes que codificam para o hormônio do crescimento, prolactina e hormônio estimulante da tireóide. Este fator atuaria no processo de regulação da expressão gênica fundamental para o correto desenvolvimento embrionário da adenohipófise¹. Porém este fator, denominado Pit-1, ainda não havia sido identificado em humanos.

Esta pesquisa era uma pequena peça no enorme quebra-cabeça do então recém-lançado, Projeto Genoma Humano, e era parte importante de nosso treinamento em genética molecular nos Estados Unidos, na Universidade de Vanderbilt, em Nashville, Tennessee. Iniciamos um árduo trabalho manual de comparação da segregação de dezenas de polimorfismos genéticos em cada um dos 23 pares de cromossomos, tanto em famílias com deficiência combinada destes três hormônios, como em famílias sem estes sintomas. Após dois anos de árduo trabalho, no fim de 1991, relatamos ao Dr. Victor McKusick, organizador do site OMIM, que havíamos mapeado o Pit-1 em humanos, no cromossomo 3². Resumidamente, esta informação foi obtida porque conseguimos detectar um fragmento de DNA que estava sempre presente em alguns membros afetados das famílias, e ausente em todos os controles normais. Tão forte era esta ligação com os afetados, que muito provavelmente o gene que quando mutado gerava este problema, estava fisicamente muito próximo deste fragmento de DNA por nós detectado. Análises demonstraram que este marcador estava situado no cromossomo 3, em humanos. O mesmo estudo mostrou que nem todos os pacientes com deficiência genética combinada de hormônios adenohipofisários tinham este marcador. Isto sugeria que a mutação no Pit-1 seria responsável por alguns, mas não em todos casos de deficiência genética combinada de hormônios adenohipofisários³.

Hoje, passados mais de 12 anos desta descoberta, o gene Pit-1 foi confirmado no cromossomo 3, inúmeras mutações em pacientes já foram descritas, inclusive por nós, em pacientes paranaenses⁴. Outros genes que quando mutados levam também a deficiência genética combinada de hormônios adenohipofisários, como PROP1 (Prophet of Pit-1) foram mapeados, explicando porque nem todas as famílias por nós estudadas segregavam com Pit-1⁵.

O mapeamento de um dos primeiros genes humanos que controla a produção de outras proteínas codificadas por vários outros genes, abriu caminho para o conhecimento das importantes funções desempenhadas pelos fatores de transcrição. Para nós, foi uma grande honra ter contribuído com esta pequena peça no grande quebra-cabeça genômico, finalmente desvendado em 2000.

Referências Bibliográficas:

- 1- CAMPER, S.A.; SAUNDERS, T.L.; KATZ, R.W.; REEVES, R.H. The Pit-1 transcription factor gene is a candidate for the murine Snell dwarf mutation. *Genomics*, 8(3):586-90, 1990.
- 2- Phillips e cols. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/dispmim?173110>, 1991.
- 3- RASKIN, S.; COGAN, J.D.; SUMMAR, M.L.; MORENO, A.; KRISHNAMANI, M.R.; PHILLIPS, J.A. 3rd. Genetic mapping of the human pituitary-specific transcriptional factor gene and its analysis in familial panhypopituitary dwarfism. *Hum Genet.* 98(6):703-5, 1996.
- 4- RODRIGUES MARTINELLI, A.M.; BRAGA, M.; DE LACERDA, L.; RASKIN, S.; GRAF, H. Description of a Brazilian patient bearing the R271W Pit-1 gene mutation. *Thyroid* 8(4):299-304, 1998.
- 5- WU, W.; COGAN, J. D.; PFAFFLE, R. W.; DASEN, J. S.; FRISCH, H.; O'CONNELL, S. M.; FLYNN, S. E.; BROWN, M. R.; MULLIS, P. E.; PARKS, J. S.; PHILLIPS, J. A., III; Rosenfeld, M. G. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nature Genet.* 18: 147-149, 1998.

**Endocrinologia & Diabetes
Clínica e Experimental**

Editor Chefe
Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)

Editores

André F Picolomini (UTP)
Edna J.L.Barbosa (FEPAR)
João Carlos Repka (HAC)
Maria Augusta Zella (FEPAR)
Paulo Mathias (UEM)
Salmo Raskin (PUC-PR- FEPAR)
Telma L. Skare (FEPAR)
Wilson Eik Filho (UEM)

Editores convidados

Ailema L. Frank (FEPAR)
Ana Lúcia Fedalto (UTP)
Anelise R Budel (FEPAR)
Carlos Caron (FEPAR)
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)
Claudio Albino (UEM)
Denis José Nascimento (UFPR)
Gleyne L.K.Biagini (FEPAR)
Hans Graf (UFPR)
Henrique de Lacerda Suplicy (UFPR)
João Carlos Simões (FEPAR)
João Eduardo L. Nicoluzzi (HAC)
Luis A B. Borba (HUEC)
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)
Luiz Claudio B. de Oliveira (FEPAR)
Marcos Pereira (FEPAR)
Paulo Rossi (FEPAR)
Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)
Stênio L.Camacho (FEPAR)
Tatiana Zacharow (HUEC)

**Colaboradores : Residentes de Endocrinologia e
Diabetes**

Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
Cristina Akemi Sugiura
Luciane Saito
Juliana Filus Coelho
Fabrizio Sakabe

Impressão:

G.M. Editora Paranaense Ltda.
Tel.: (41) 649-1911 - Fax: (41)649-1616
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: Mirnaluci R. Gama
Sergio A. Lima
Juarez Borato

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



Distribuidora Unidade de Diabetes LTDA.:
R. Augusto Steffeld, 1908, 6º andar.
Curitiba-PR. - Tel: (41) 223-3277.
site: www.endocrino.com
e-mail: endocrinohuec@ig.com.br
Tiragem desta edição: 600 exemplares.

Índice

Editorial I:	A mais poderosa fonte de informação do Universo - 50 anos de convivência com o DNA.....	44
Editorial II:	Mapeamento Genético do Pit-1 em Humanos: O Gene dos Genes.....	47
Expediente		48
Artigo de revisão:	Causas Adquiridas de Hipoavitaminose D.....	49
Artigo Original	Tópicos em Nutrição: Introdução de alimentos na dieta da criança.....	53
Contribuição Científica	Pancitopenia.....	56
Educação em Diabetes - Artigo Original	Qualidade de vida e controle do diabetes. Como conseguir?.....	61
Relato de Caso:	Mutação do gene Pit-1 e resposta ao tratamento com GH em doses baixas.....	66
Artigos Originais:	• Prevalência do Diabetes Mellitus tipo 1 em pré-escolares e escolares com idade inferior a 15 anos no Município de Maringá - PR.....	71
	• Pé diabético: Estamos prevenindo?.....	77
Capa:	Fator de transcrição ligando-se a região promotora de um gene para regular sua expressão. Figura cedida pelo Dr. Salmo Raskin Laboratório Genética - Curitiba - Paraná	

ARTIGO DE REVISÃO

CAUSAS ADQUIRIDAS DE HIPOVITAMINOSE D

THELMA LARocca SKARE¹
THAISA HOFFMANN JONASSON²
JANAÍNA MARTINS PEREIRA DE MORAES²
PATRÍCIA ZENI DE LIMA²

Unitermos: osteomalácia, fraturas, dor óssea, vitamina D
Key Words: osteomalacia, fractures, bone pain, vitamin D

Resumo

A osteomalácia é uma forma de osteopenia causada por defeito na mineralização da matriz osteóide. Tal desordem é encontrada em doenças que provocam deficiência de vitamina D e pode se manifestar com fraqueza, dores ósseas e musculares, e, nos casos mais severos, com fraturas. Neste artigo serão revistos os principais aspectos da osteomalácia adquirida assim como seu tratamento.

Abstract

Osteomalacia is an osteopenic disorder caused by a defect in mineralization of the osteoid matrix. This disease is associated with vitamin D deficiency and may present with weakness, bone and muscle pains and in more severe cases with bone fracture. In this article we review the main aspects of acquired osteomalacia as well as its treatment.

Introdução

A osteomalácia é uma forma de osteopenia causada por um defeito na mineralização da matriz osteóide. Este termo está reservado para esta desordem quando ela aparece em indivíduos cujo esqueleto já completou seu crescimento epifisário; em crianças o termo mais usado é raquitismo^{1,2}.

A osteomalácia e raquitismo são encontrados em doenças que provocam deficiência no metabolismo da vitamina D, tais como desnutrição, exposição solar inadequada, desordens adquiridas ou herdadas do metabolismo da vitamina D assim como defeitos nos seus receptores¹.

A prevalência da osteomalácia é relativamente alta principalmente em pessoas idosas institucionalizadas. Um estudo americano mostrou uma prevalência em até 57% desta população embora, em grande parte destes indivíduos, esta deficiência nem sempre é clinicamente reconhecida³.

Neste artigo serão revistos os aspectos adquiridos da deficiência de vitamina D.

O metabolismo da vitamina D e a patogênese da osteomalácia

A vitamina D é um hormônio que tem como principal ação aumentar a absorção intestinal de cálcio e fósforo, além de prevenir a hipocalcemia pela sua ação sobre os osteoclastos⁴. O princípio ativo da vitamina D é sintetizado sob controle metabólico através de hidroxilações sucessivas no fígado e no rim o qual é transportado pelo sangue até os tecidos-alvo (intestino delgado e osso), onde regula a homeostase do cálcio. Os íons cálcio e fósforo e o paratormônio regulam o metabolismo renal da vitamina D⁵.

A vitamina D3 é um derivado do 7-deidrocolesterol, o precursor imediato do colesterol. Quando a pele é exposta à luz solar, a radiação ultravioleta penetra na derme e provoca a transformação do 7-deidrocolesterol em vitamina D3, a qual

é transferida da epiderme para a circulação pela proteína de ligação à vitamina D⁵.

A vitamina D também pode chegar à circulação por absorção a partir da dieta, pela ingestão de alimentos ricos em vitamina D, como: gema de ovo, fígado, salmão, sardinha, atum, leite em pó, algas (muito consumidas no Japão), óleo de fígado de peixe, manteiga, aveia^{6,7,8}. Quando penetra na circulação, essa vitamina é transportada até o fígado ligada a uma α 1-globulina específica. No fígado, ela é metabolizada em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] ou calcidiol, por enzimas hepáticas e passa a circular de maneira associada a uma proteína de ligação. Vai ao rim onde é hidroxilada novamente. O rim desempenha um papel central no metabolismo da 25(OH)D transformando-a no metabólito mais ativo biologicamente, a 1,25 (OH)₂D ou calcitriol. Sua função é ir ao intestino, onde aumenta o transporte de cálcio e de fósforo da luz do intestino delgado para a circulação; no osso, ela desempenha um efeito sinérgico ao do PTH, aumentando a reabsorção óssea ao estimular precursores osteoclastos imaturos⁵.

O principal mecanismo fisiológico regulador da produção de 1,25 (OH)₂D é a alteração na concentração sérica de cálcio extracelular que resulta, também, em alterações recíprocas na secreção de PTH. Esse último hormônio também controla a síntese da 25 (OH)₂D, possivelmente através de ações sobre os níveis séricos ou teciduais de fósforo⁵.

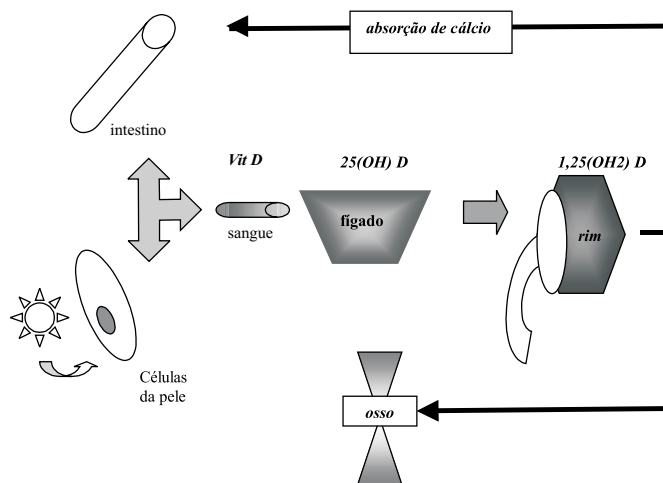


Figura 1- Esquema do metabolismo da vitamina D

As causas adquiridas de osteomalácia

As causas mais comuns de osteomalácia adquirida são:

1. Deficiência nutricional de vitamina D: Aparece quando a dieta é deficiente e/ou existe exposição inadequada à luz ultravioleta^{9,10}. Como já foi mencionado anteriormente, esta é uma situação que não é rara na pessoa idosa, que vive sozinha, sem ajuda para preparo de seus alimentos. A

1- Pro^{fa}. Assistente de Reumatologia do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR)

2- Alunas do 5º ano do Curso de Medicina da FEPAR

E-mail: thaisajonasson@hotmail.com

monotonia da alimentação associada à falta de exposição à luz solar causada pelo medo de "tomar vento" ou apanhar frio é comum em nosso meio. Além disso, o aumento crescente da preocupação com o câncer de pele relacionado à exposição solar, tem levado muitos indivíduos ao uso de bloqueadores solares, o que prejudica a síntese cutânea desta vitamina. A fortificação de certos alimentos como gema de ovo, fígado, leite em pó, entre outros com vitamina D têm reduzido este problema^{6,7,8,11}. O leite desnatado, por ser pobre em gordura, é praticamente destituído de vitamina D³.

Nesta situação, três estágios da doença podem ser distinguidos: no estágio I, a única anormalidade presente é a hipocalcemia; no estágio II, as concentrações de cálcio sérico retornam ao normal, mas aparece hipofosfatemia devido ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário. Por último, no estágio III, há piora da hipofosfatemia e recorrência da hipocalcemia, refletindo a falência de paratormônio (PTH) em compensar a situação¹¹.

2. Falta de absorção de vitamina D: A absorção da vitamina D, que é lipossolúvel, depende da ação das lipases pancreáticas e sais biliares. Portanto, insuficiência pancreática, redução de sais biliares ou desordens difusas da mucosa intestinal são causas de má absorção desta vitamina⁹. Vários estudos apontam gastrectomia e doença celíaca como as principais causas de osteomalácia nos Estados Unidos, chegando a responder por cerca de 2/3 de todos os casos daquele país¹². Um outro estudo mostra existência de osteomalácia em 39% dos pacientes gastrectomizados¹³. Entretanto, com o advento de medicamentos potentes para tratamento úlcera péptica (o que reduz o número de tratamentos cirúrgicos) este problema deve declinar^{12,14}. Outras causas de má absorção, mais raras, incluem enterite regional, esclerodermia, síndrome de Whipple, linfoma intestinal e amiloidose¹⁵.

A doença óssea associada a síndromes de má-absorção é complexa; muitos pacientes apresentam osteoporose difusa além da osteomalácia¹⁵.

3. Metabolismo anormal da vitamina D: Anormalidades na conversão da vitamina D em seus metabólitos são causas potenciais de osteomalácia. Prejuízo importante na formação do calcidiol no fígado, por doença hepática é relativamente rara. Mais comum do que isto é um aumento na sua inativação hepática pelo uso de medicamentos concomitantes como fenobarbital; primidone; fenitoina, e rifampicina. Além disso, não se pode esquecer que o fígado é responsável pela fabricação da proteína carreadora de vitamina D³.

A conversão do calcidiol em calcitriol é severamente prejudicada na falência renal crônica, o que contribui na patogênese da osteodistrofia renal. Perda renal da proteína carreadora é vista em síndromes nefróticas³.

4. Perda renal adquirida de fosfato: Pode ocorrer em três situações: osteomalácia oncogênica, acidose tubular renal e síndrome de Fanconi.

A osteomalácia oncogênica é causada por tumores benignos ou malignos, usualmente, tumores mesenquimais, e é caracterizada por perda renal proximal de fosfato, hipofosfatemia e anormalidades na mineralização esquelética^{14,16,17}. Embora a concentração de calcitriol deva estar elevada na presença de hipofosfatemia, está claramente reduzida nesses pacientes¹⁸. Um fator fosfatúrico circulante, derivado do tumor, exerce alguma função no desenvolvimento da doença óssea. Este fator foi chamado MEPE (fosfoglicoproteína da matriz extracelular), expresso em osteoblastos diferenciados e cujo controle de "down regulation" é feito pelo calcitriol^{16,19}.

Acidose tubular renal proximal também está

frequentemente associada com osteomalácia. A perda de fosfato no túbulo proximal causa aumento da perda de cálcio devido à acidose metabólica e o hiperparatireoidismo secundário pode contribuir para a redução da mineralização óssea²⁰.

A síndrome de Fanconi refere-se a uma deficiência generalizada do transporte tubular proximal, envolvendo aminoácidos, glicose, fosfato ácido úrico, sódio, potássio, bicarbonato e proteínas. Pode ser herdada ou adquirida como no mieloma múltiplo, amiloidose ou intoxicação por metais pesados. Estes pacientes apresentam uma ampla variedade de anormalidades laboratoriais, incluindo acidose tubular renal proximal, glicosúria com níveis séricos normais de glicose, hipofosfatemia, hipouricemia, hipopotassemia, aminoacidúria generalizada e proteinúria de baixo peso molecular. O raquitismo e a osteomalácia são achados comuns, secundários a hipofosfatemia²¹.

5. Osteomalácia induzida por drogas: Fluoretos são inibidores potentes da mineralização e, por isso, podem causar osteomalácia severa^{9,22}. Já os bifosfonados (usados para tratamento da osteoporose por inibirem mais a reabsorção do que a formação óssea) podem levar à osteomalácia na vigência de uma ingestão pobre em cálcio e vitamina D²³. O cetoconazol, um antifúngico, está associado ao prejuízo na transformação renal do 25 OH-vitamina D em 1,25 OH-vitamina D³; a isoniazida, droga tuberculostática, pode ser causa de prejuízo na hidroxilação em posição 25 no fígado³. Como já foi mencionada, a fenitoina, o fenobarbital, a primidona e a rifampicina aceleram o catabolismo hepático da vitamina D³.

6. Osteomalácia por intoxicação pelo alumínio: Pacientes com insuficiência renal tornam-se candidatos à intoxicação por alumínio tanto pela redução da capacidade de excreção quanto pela possibilidade de uma maior exposição a esse elemento, oriundo, em geral, do uso de antiácidos com intuito de reduzir absorção de fósforo²⁴. Adicionalmente, o próprio procedimento dialítico pode ser fonte de significativa contaminação, através da água utilizada no procedimento. Sobrecarga de alumínio resulta em acúmulo deste íon no osso e no tecido cerebral. No osso, o alumínio desloca o cálcio na frente de mineralização, desorganizando a formação osteóide normal²⁴. Esta situação se agrava pelo fato de que, na insuficiência renal existe uma redução da capacidade dos rins em sintetizar vitamina D, necessária para a ação normal do paratormônio²⁴.

As manifestações clínicas

A clínica de deficiência de vitamina D, na maioria dos casos, é sutil. Mais comum são as queixas de fraqueza, dores ósseas e musculares, assim como achados de diminuição de densidade de massa óssea por diminuição na mineralização da matriz osteóide²⁵. Deformidades ósseas são mais comuns na criança; no adulto, as fraturas predominam²⁶. Ossos longos, como os da perna, podem ficar abaulados; quando as costelas são afetadas, pode haver deformidades intensas do gradil torácico. As fraturas ocorrem com traumatismos mínimos ou até mesmo sem traumas e aparecem, principalmente, em costelas, vértebras e ossos longos²⁵. Colapso dos corpos vertebrais pode produzir perda da altura²⁶.

A dor em torno dos quadris resulta em marcha antiálgica. A fraqueza muscular pode simular a das miopatias primárias e contribuir para a marcha anserina. Em muitos casos, fica difícil distinguir entre as alterações de marcha causadas pela fraqueza e as causadas pela hesitação em fazer movimentos, devido à intensa dor esquelética²⁷ a qual se agrava pela atividade física e ao carregar peso²⁶. Pacientes com doença

severa podem ter sinais de hipocalcemia³.

Diagnóstico

O melhor teste é a dosagem de vitamina D²⁸. Níveis normais desta vitamina variam de acordo com a população estudada. Outros testes que podem ser úteis solicitados são as mensuração das concentrações plasmáticas de cálcio, fosfato, fosfatase alcalina, uréia e creatinina e dosagem do PTH^{25,28}.

Densitometria óssea ajuda a documentar o grau de osteopenia²⁵.

A osteomalácia pode ocorrer com ou sem alterações radiológicas²⁹. A redução da densidade óssea, com estreitamento do córtex é o achado mais comum, mas não é específico²⁷. Os aspectos mais característicos são vistos na placa epifisária, a qual aumenta em espessura, fica abaulada e mal definida em sua borda metafisária. O osso trabecular é anormal, aparecendo "borrado" e semelhante ao aspecto de vidro moído. As diáfises apresentam-se finas e arqueadas. Achados radiológicos específicos, como as pseudo-fraturas de Looser, são vistos em 18% dos casos³⁰. Estas pseudo-fraturas são marcas luscentes de 2-5mm de largura acompanhando as artérias que penetram no osso e que aparecem porque o batimento arterial abre espaço num osso enfraquecido²⁹. Em casos de doença mais severa pode aparecer fraturas patológicas e deformidades do quadril²⁷.



Figura 2: Achados radiológicos em osteomalácia.
A Arqueamento da diáfise de ossos longos;
B. Zona de Looser.

Evidências radiológicas de hiperparatireoidismo secundário são infreqüentes³¹; pacientes com hipofosfatemia decorrente de distúrbios tubulares podem apresentar aumento na densidade óssea ao invés de diminuição¹.

A biópsia óssea, usando técnicas quantitativas de histomorfometria óssea, é um método definitivo para o diagnóstico de osteomalácia¹. Entretanto, a despeito de sua acurácia, ela não é usualmente utilizada, porque este é um exame invasivo, sendo que o diagnóstico pode ser feito pela história, exame físico e a combinação de estudos radiológicos e laboratoriais³².

TRATAMENTO

Na osteomalácia decorrente da falta de vitamina D na dieta ou exposição inadequada à luz solar, o tratamento usualmente envolve administração de vitamina D2 (ergocalciferol ou calcidiol) 50.000 UI, via oral, uma a duas vezes por semana, durante seis a doze meses, seguido de, no mínimo, 1.000 UI diário. Como o calcidiol tem longo período de ação, pode ser administrado a cada dois meses em doses de 50.000 UI²⁵. Exposição adequada ao sol também pode ser útil no tratamento³³.

As evidências radiológicas de resolução aparecem em poucas semanas e podem se completar em poucos meses^{1,26}. Os pacientes que se apresentam com tetania podem necessitar de suplementação com cálcio¹; pode-se administrar cloridrato de cálcio oral ou lactato de cálcio,

juntamente com leite. Como alternativa, gluconato de cálcio pode ser usado por via intravenosa, quando a administração oral está contra-indicada³³.

Os pacientes com osteomalácia causada por falta de absorção intestinal não respondem a baixas doses de vitamina D. Na presença de esteatorréia ativa, pode ser necessária a administração de doses orais diárias de 50.000 a 100.000 UI (1,25 a 2,5 mg) de vitamina D e altas doses de cálcio (ex: 15g de lactato de cálcio ou 4g de carbonato de cálcio por via oral, diariamente). Em alguns casos o uso oral é ineficaz, tornando necessária a via parenteral (ex: 10.000 UI ao dia por via intramuscular). O calcitriol em baixas doses (0,5 a 1,0 mg por dia) também costuma ser eficaz nesses casos³³.

Pacientes em uso de anticonvulsivantes, independente da idade e sexo, precisam receber suplemento de vitamina D durante o uso da droga, para prevenção de osteomalácia, e as doses recomendadas são de 4.000 a 40.000 UI/dia^{1,34}.

O tratamento da osteomalácia nos distúrbios tubulares renais é mais difícil. A osteomalácia por acidose tubular renal é tratada, inicialmente, com 5.000 a 10.000 UI/dia de vitamina D e a acidose deve ser corrigida com sódio e/ou citrato de potássio³⁵.

Em casos de insuficiência renal, a escolha para reposição é o calcitriol, na dose inicial de 0,25 mg/dia com aumentos gradativos, conforme a necessidade, até 1,0 mg/dia¹. Os pacientes com síndrome nefrótica isolada os séricos de calcidiol melhoram com a suplementação com vitamina D em doses moderadas (800 a 1.000 UI/dia)²⁶.

Osteomalácia por doenças hepáticas pode ser tratada com calcidiol (0,05 a 0,125 mg/dia) ou calcitriol (dose usual de 1 µg/dia)³⁵.

O tratamento na síndrome de Fanconi consiste em suplementos de fosfato e calcitriol para cicatrizar as lesões ósseas, álcali - na forma de sais de potássio - para corrigir a acidose e ingestão liberal de sal e água²¹.

Todo paciente em reposição de vitamina D deve manter ingestão de cálcio de, no mínimo, 1.000 mg/dia^{28,35} e a concentração plasmática e urinária de cálcio devem ser monitoradas a fim de se prevenir hipercalcúria e/ou hipercalcemia²⁸.

Recebido em 12/11/2002

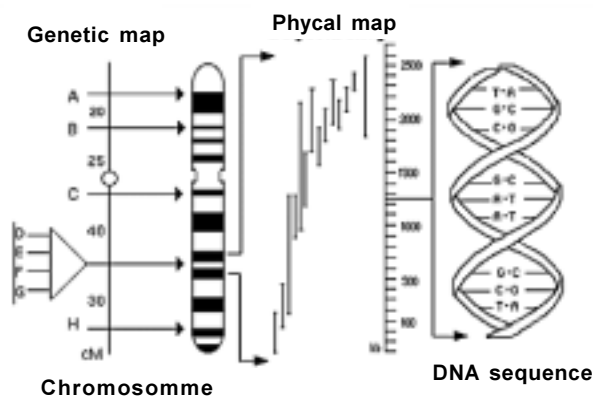
Revisado em 20/12/2002

Aceito em 07/01/2003

Referências Bibliográficas:

- 1- SKARE, T.L. Osteomalácia. In: SKARE, T.L. Reumatologia-Princípios e Práticas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 260-262, 1999.
- 2- SINGER, R.F. Metabolic bone disease. In: Kelley W.N.; Harry E.D.; Ruddy S.; Sledge C.D. In: Textbook of Rheumatology. Philadelphia, 1985.
- 3- THOMAS, M.K.; DEMAY, M.B. Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinol Metabol Clin*, 29(3):11-27, 2000.
- 4- GANNAGÉ-YARED, M.H.; TOHMÉ, A.; HALABRY, G. Hipovitaminose D, problème mondial majeur de santé publique. *Presse Med*, 30(13):653-8, 2001.
- 5- BRENNER, R.J.; SPRING, D.P.; SEBASTIAN, A.; et al. Incidence of radiographically evident bone disease, nephrocalcinosis and nephrolithiasis in various types of renal tubular acidosis. *N Engl J Med*, 207:217, 1982.
- 6- HOLICK, M.F.; KRANE, S.M.; POTTS, J.T. J. Metabolismo do cálcio, fósforo e ossos: hormônios reguladores do cálcio. In: FAUCI, et al. *Harrison Medicina Interna*. Ed.: Mc Graw Hill. Cap.353. v.2. ed. 14, p. 2349-2363, 1998.

- 7- As vitaminas no crescimento. Disponível no site <http://www.vitaminasecia.hpg.ig.com.br>. Acesso em set. 2002.
- 8- Valor nutricional dos alimentos. Disponível no site <http://www.cimas.com.br/alimentos.htm>. Acesso em set. 2002.
- 9- STREWLER, G.J. Mineral Metabolism and Metabolic bone disease. In: Greenspan, F.S.; Strewler, G.J. Basic and Clinical Endocrinology. Ed: **Appleton & Lange**, p. 263-316, 1997.
- 10- YOUNIS, E.; JARRAH, N.; AL HADIDY, A.; AJLOUNI, K. Tertiary hyperparathyroidism after high-dose phosphate therapy in adult-onset hypophosphatemic osteomalacia. **Endocr pract**, 7(5):375-8, sept/oct 2001.
- 11- DREZNER, M.K.; MC GUIRE, J.L.; MARKS, S.C. Metabolic bone disease. In Kelley, W. (Ed), **Textbook of Internal Medicine**, 2ed, Lippincott, Philadelphia, 1992.
- 12- TOVEY, S.L.; HALL, M.L.; ELL, P.J.; HOBSLEY, M. A review of postgastrectomy bone disease. **J Gastroenterol Hepatol**, 7:639, 1992.
- 13- EDDY, R.L. Metabolic bone disease after gastrectomy. **Am J Med**, 50:442, 1990.
- 14- ROWE, P.S.; de ZOYSA, P.A.; DONG, R.; WANG, H.R.; WHITE, K.E.; ECONS, M.J.; OUDET, C.L. MEPE, a new gene expressed in bone marrow and tumors causing osteomalacia. **Genomics**, 67(1):54-58, 2000 Jul 1.
- 15- BINGHAM, C.T.; FITZPATRICK, L.A. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. **Am J Med**, 95:519, 1993.
- 16- NELSON, A.E.; HOGAN, J.J.; HOLM, I.A.; ROBINSON, B.G.; MASON, R.S. Phosphate wasting in oncogenic osteomalacia: PHEX is normal and the tumor-derived factor has unique properties. **Bone**; 28(4):430-9, 2001 Apr.
- 17- YEUNG, S.J.; McCUTCHEON I.E.; SCHULTZ, P.; GAGEL, R.F. Use of long-term intravenous phosphate infusion in the palliative tumor-induced. **J Clin Endocrinol Metab**; 85(2):549-55, 2000 Feb.
- 18- AGUS, Z.S. Oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. **Kidney Int**. 24:113. 1983.
- 19- ARGIRO, L.; DESBARATS, M.; GLORIEUX, F.H.; ECAROT, B. MEPE, the gene encoding a tumor-secreted protein in oncogenic hypophosphatemic osteomalacia, is expressed in bone. **Genomics**; 74(3):342-51, 2001 Jun 15.
- 20- HONASOGE, M.; RAO, D.S. Metabolic bone disease in gastrointestinal, hepatobiliary and pancreatic disorders and total parenteral nutrition. **Curr Opin Rheumatol**, 7:249, 1995.
- 21- Vitaminas e Minerais. Disponível no site <http://www.sitebiomedico.hpg.ig.com.br/vitaminad.htm>. Acesso em set. 2002.
- 22- WANG, Y.; YIN, Y.; GILULA, L.A.; WILSON, A.J. Endemic fluorosis of the skeleton: radiographic features in 127 patients. **Am J Roentgenol**, 162:93, 1994.
- 23- ADAMSON, B.B., GALLACHER, S.J.; BYARS, J.; et al. Mineralization defects with pamidronate therapy for Paget's disease. **Lancet**, 342:1459, 1993.
- 24- ANDRIOLO, A. Controle laboratorial no paciente dialisado – bioquímica e toxicologia. Disponível no site http://jbqweb01.fleury.com.br/medico/evento/nefro/curso_nefro02.htm. Acesso em set.2002.
- 25- FITZGERALD, P.A. Endocrinology. In: Tierney, L.M.; McPhee, S.J., Papadakis, M.A. **Current Medical Diagnosis & Treatment**. Lange Medical Books/Mc Graw Hill. p. 1088-1160;. 40ed, 2001.
- 26- KRANE, S.M.; HOLICK, M.F. Doença óssea metabólica. In: FAUCI et al. **Harrison Medicina Interna**. Ed.: Mc Graw Hill. Cap.335. v.2. ed. 14, p. 2385-2398, 1998.
- 27- RUSSEL, J.A. Osteomalacic myopathy. **Muscle nerve**, 17:578, 1994.
- 28- THATCHER, T.D.; FISCHER, P.R.; PETTIFOR, J.M. et al. A comparison of calcium, vitamin D or both for nutritional rickets in nigerian children. **N. Eng J Med**, 341:563, 1999.
- 29- BORELLI, A.; LEITE, R.O.M.; CORREIA, P.H.S. Paratireóides e Doenças Ósseas Metabólicas. In: Wajchenberg, B.L. **Tratado de Endocrinologia Clínica**. São Paulo: Roca, p. 845-910, 1992.
- 30- FRAME, B.; PARFITT, A.M. Osteomalacia: current concepts. **Ann Int Med**, 89:966, 1978.
- 31- FINCH, P.J.; ANG, L.; EASTWOOD, J.B.; MAXWELL, J.D. Clinical and histological spectrum of osteomalacia among Asians in South London. **QJ Med**, 83: 439, 1992.
- 32- DHINGRA, R.K.; SPRAGUE, S.M., OJO, A.O.; LEAVEY, S.F. Posttransplant bone disease: a case illustrating dramatic improvements in bone density with vitamin D replacement therapy. **Transplantation**, 71(12):1856-9, jun 2001.
- 33- OZUAH, P.O.; ADAM, H.M. Planning the treatment of a Patient who has rickets. **American Academy of pediatrics**, 21(8), 2000.
- 34- PADRERA, J.D.; CANAL, M.L.; CARVAJAL, J.; POSTIGO, S.; VILLA, L.F.; HERNÁNDEZ, E.R.; RICO, H. Influence of vitamin D administration on bone ultrasound measurements in patients on anticonvulsivanttherapy. **Eur J Clin Invest**, 30(10):895-9, oct 2000.
- 35- BISHOP, N. Rickets today – children still need milk and sunshine. **New Eng J Med**, 341:602, 1999.



Sequences of base pairs mapping

Fonte: National Human Genome Research Institute

ARTIGO ORIGINAL

TÓPICOS EM NUTRIÇÃO

INTRODUÇÃO DE ALIMENTOS NA DIETA DA CRIANÇA

CAROLINA R. BREGINSKI,¹
ESTEVÃO D. T. DE FREITAS¹,
PATRÍCIA Z. DE LIMA¹
GUILHERME ALBUQUERQUE²

Unitermos: nutrição, criança, dieta
Key-words: nourishment, child, diet

Resumo

A alimentação correta é fundamental para o desenvolvimento da criança. O objetivo desta pesquisa foi avaliar a prevalência de introdução incorreta de alimentos na dieta da criança de 0 a 12 meses e relacioná-la com baixa renda, escolaridade e recebimento de informação sobre o assunto, numa população vinculada a uma Unidade de Saúde de Curitiba.

Abstract

The correct nutrition is fundamental to children's development. The objective of this research was to evaluate the prevalence of incorrect introduction of foodstuffs into children's diet from the age of 0 to 12 months and to relate it to low income, level or parenteral schooling and the received information about the issue, in a population surveyed by a Health Unit in Curitiba.

Introdução

São inúmeras as vantagens da amamentação. Quanto mais a criança mamar no peito mais protegida estará contra diarreia, diabetes mellitus tipo I, doenças respiratórias, infecciosas, inflamatórias intestinais e alérgicas. Além disto, esta forma de alimentação, otimiza o desenvolvimento neurológico da criança, promove o vínculo afetivo e psicológico entre mãe e filho, além de ser de baixo custo^{1, 2}.

Recomenda-se que as crianças sejam amamentadas por 2 anos ou mais, com aleitamento materno exclusivo nos primeiros 6 meses de vida¹. O sistema digestivo e o rim da criança pequena são imaturos, o que aumenta o risco de reações de hipersensibilidade a proteínas estranhas^{1, 3}. São considerados alimentos complementares, quaisquer alimentos, que não o leite humano, oferecidos à criança amamentada. Recomenda-se que os alimentos complementares sejam oferecidos a partir dos 6 meses de idade, não sendo recomendada antes dos 4 meses¹.

Sabe-se que a introdução tardia de alimentos não lácteos no esquema alimentar infantil leva ao aparecimento de retardo no crescimento e deficiências nutricionais⁴. Discute-se a melhor época de oferecimento de outros alimentos e diversos autores^{2, 3, 4, 5} preconizam esquemas diferentes de introdução para três situações: crianças em aleitamento materno exclusivo, crianças em aleitamento misto e crianças em aleitamento artificial como é mostrado no Quadro 1

QUADRO 1. IDADE ADEQUADA DE INTRODUÇÃO DE ALIMENTOS COMPLEMENTARES.

ALIMENTOS COMPLEMENTARES	ALEITAMENTO MATERNO EXCLUSIVO	ALEITAMENTO MISTO	ALEITAMENTO ARTIFICIAL
água e chá	6 meses	4 meses*	
suco de frutas	6 meses	4 meses e 1 semana	1 mês e meio
papa de frutas	6 meses	4 meses e meio	3 meses
papa de vegetais	6 meses	5 meses	4 meses
papa de cereais	7 meses	6 meses	2 meses e meio **
Leguminosas	7 meses	6 meses	2 meses e meio **
Carne	6 meses ***	5 meses ***	4 meses ***
gema de ovo	7 meses ****	6 meses ****	6 meses ****
clara de ovo	12 meses *****	12 meses *****	12 meses *****

*Desde o início deste tipo de aleitamento.

**Quando a criança já apresenta capacidade de deglutição para alimentos semi-sólidos.

***Inicialmente somente o caldo, mais tardiamente incorporada à papa.

****Inicia-se com ¼ de gema e aumenta-se diariamente até dar a gema inteira, passando então a oferecê-la 3 vezes por semana, no máximo.

*****A clara contém uma antitripsina que dificulta a digestão, preferindo-se deixá-la para depois dos 12 meses.

A população vinculada à Unidade de Saúde (US) Taiz Viviane Machado, localizada na Cidade Industrial de Curitiba (PR), compreende 12196 pessoas, sendo 472 crianças entre 0 e 12 meses de idade. A área que a US abrange é dividida em 4, de acordo com o número de famílias, sendo as condições socioeconômicas semelhantes. Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a prevalência da introdução precoce, tardia e/ou incorreta de alimentos para a idade nessa população, e comparar os resultados com o grau de escolaridade do cuidador da criança, com o recebimento de informação sobre aleitamento e alimentação, e com renda familiar *per capita*.

Materiais e métodos

A casuística compreendeu 72 crianças de zero a 1 ano de idade (15% da população dessa faixa etária), vinculadas a US. Para critério de amostragem, foi extraída, de cada uma das quatro áreas, uma amostra aleatória simples composta por 15% da população entre zero e 1 ano de idade. Para a seleção das crianças foram observados os seguintes critérios: idade de até 12 meses, não matriculadas em creches. Também não foi estudada mais de uma criança em cada família. Os dados alimentares foram obtidos através de questionários aplicados aos cuidadores das crianças, por meio de visita domiciliar. O questionário continha perguntas fechadas e objetivas com informações relativas à: renda *per capita* da família, tempo de aleitamento materno exclusivo, idade de introdução de alimentos na dieta do lactente, frequência do consumo de cada alimento,

1- Acadêmicos do 5º ano de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná

2- Professor de Saúde Coletiva da Faculdade Evangélica do Paraná

e-mail: fepar@fepar.edu.br

informações adquiridas sobre aleitamento e alimentação de desmame durante o pré-natal e o puerpério e a fonte dessas informações. Foi considerada incorreta a introdução precoce ou tardia de alimentos ou ainda dieta com alimentos não adequados para crianças. Essas informações foram obtidas entrevistando o responsável direto pelo cuidado da criança, através de método recordatório. Os resultados foram analisados por meio de porcentagem simples e comparados com a literatura.

Resultados

Primeiramente, foram analisados os dados dos cuidadores (renda, escolaridade e informação sobre alimentação e aleitamento), comparando-os com a introdução correta ou incorreta dos alimentos na dieta. Esses resultados podem ser evidenciados no Quadro 2. Nele se vê que das 72 crianças estudadas, 53 (74%) tinham introdução incorreta de alimentos e 19 (26%), introdução correta. A introdução incorreta foi mais freqüente nas crianças cujos cuidadores receberam informação tanto sobre aleitamento quanto alimentação, com escolaridade acima do 1º grau e com renda de meio a um salário mínimo.

QUADRO 2 - DADOS DOS CUIDADORES RELACIONADO COM TIPO DE INTRODUÇÃO DE ALIMENTOS

DADOS	INTRODUÇÃO INCORRETA		INTRODUÇÃO CORRETA		TOTAL	
	Nº	%	N	%	Nº	%
RENDA (em R\$)						
0 - 50	7	50	7	50	14	19
51 - 100	23	74	8	26	31	43
101 - 200	17	94	1	6	18	25
> 201	6	67	3	33	9	13
total	53	74	19	26	72	100
ESCOLARIDADE						
nenhuma até 4º série 4º	2	100	-	-	2	3
8º série	17	65	9	35	26	36
acima do 1º grau	16	76	5	23	21	29
Total	18	78	5	22	23	32
Total	53	74	19	26	72	100
INFORMAÇÃO						
nenhuma	2	100	-	-	2	3
aleitamento	21	62	13	38	34	47
alimentação	-	-	-	-	-	-
aleitamento/alimentação	30	83	6	17	36	50
Total	53	74	19	26	72	100

Distribuindo-se a amostra pelo tipo de aleitamento, organizou-se o Gráfico 1, nele observa-se que quanto maior a utilização de leite materno menor a porcentagem de erro na introdução de alimentos na dieta da criança.

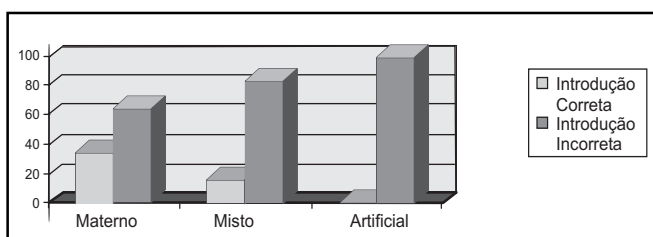


GRÁFICO 1 - Tipo de aleitamento relacionado à introdução de alimentos.

Analisando os resultados, verificou-se que as guloseimas e os vegetais foram os alimentos mais precocemente introduzidos (46% e 57% respectivamente), em compensação a carne e a gema de ovo tiveram maior prevalência de introdução tardia (43% e 61% respectivamente). Aproximadamente 70% das crianças com introdução precoce de guloseimas têm renda familiar per capita entre cinquenta e um e duzentos reais. Deve-se lembrar que estas formas de alimentação não são indicadas antes dos 2 anos de idade.

Através da análise dos questionários, foram encontradas 19 crianças com alimentação correta, destas

17 eram lactentes, sem introdução de alimentos em sua dieta.

Dos cuidadores das crianças, 88% são as mães e apenas 30% das mães trabalham fora.

Discussão

Considerando-se como situação ideal o aleitamento materno exclusivo até 6 meses, verificou-se que a introdução de alimentos na dieta da criança ocorreu precocemente no grupo estudado, apesar da maioria das mães terem recebido orientação sobre aleitamento materno e alimentação (50%). Se dividirmos a amostra de acordo com o tipo de leite administrado, percebe-se que as crianças que tiveram aleitamento materno exclusivo apresentaram menor prevalência de alimentação incorreta (65%) quando comparadas com aleitamento misto (83%) e artificial (100%). Ressaltando-se que quanto maior a utilização de leite materno, menor o índice de erros na alimentação. Das 72 crianças estudadas neste trabalho, apenas 19 (26%) apresentavam alimentação correta, e destas, 17 (89%) estavam em fase de aleitamento materno ou misto, portanto não haviam sido introduzidos, ainda, alimentos em sua dieta.

As condições socioeconômicas e o baixo poder aquisitivo, estão associados ao risco de desnutrição^{6,7}. Em nosso estudo a menor prevalência de alimentação incorreta foi encontrada justamente na população de menor renda *per capita*, e a maior, na população com renda entre R\$ 51 - 200,00 (~75%).

Em relação à escolaridade, nesta pesquisa, não foram verificadas diferenças relevantes entre o grau de escolaridade do cuidador e alimentação incorreta das crianças, contrariando o que foi dito por Saho: "a baixa escolaridade ... reflete o estado nutricional da criança"⁷.

Entre as diversas causas do desmame precoce está a influência da propaganda de alimentos artificiais, que podem ser utilizados como substitutos do leite materno e alimentos não industrializados⁸. Essa pode ser uma hipótese plausível para os resultados encontrados neste trabalho. Nota-se que a maioria dos cuidadores eram as mães (88%) e que a maioria delas não trabalha (70%), o que exclui a falta de tempo como causa de má alimentação.

Os alimentos que foram introduzidos mais tardiamente na dieta das crianças foram a gema de ovo e a carne. As mães alegavam que a introdução tardia de carne devia-se às dificuldades financeiras, já com a gema de ovo, porque tinham "medo" ou consideravam o alimento muito "forte" para a criança. Contradizendo essas alegações, a introdução de guloseimas (balas, chocolates, salgadinhos, entre outras) foi precoce em 49% do grupo estudado, lembrando que esses alimentos são pouco nutritivos e têm alto custo.

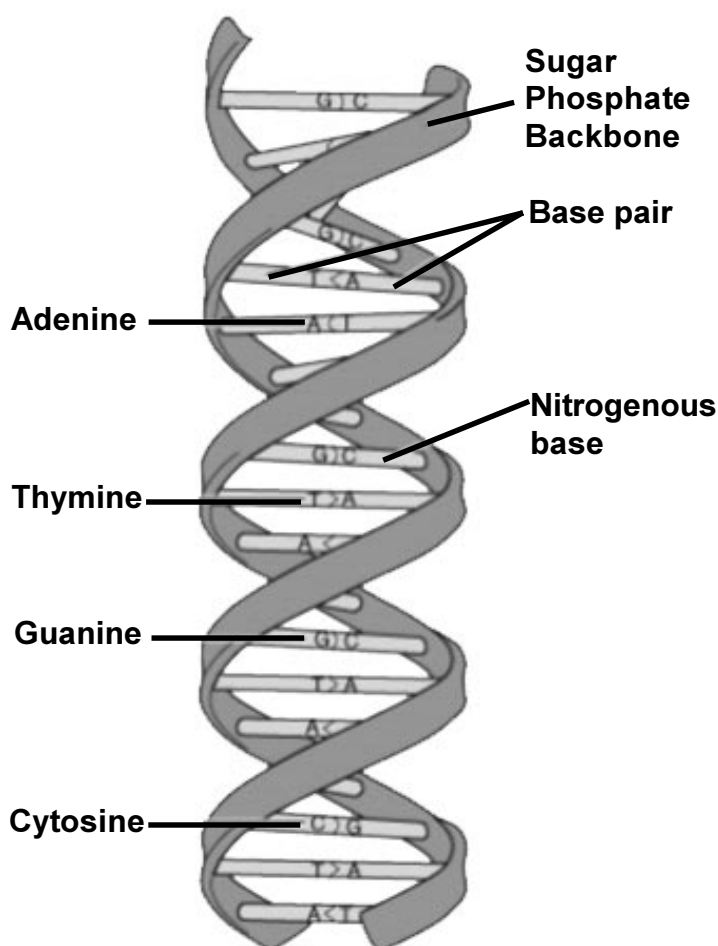
Conclusão

Pelo presente estudo, pode-se concluir que há uma prevalência de 74% de introdução incorreta de alimentos na dieta das crianças e ainda que a renda, o recebimento de informação sobre o assunto e a escolaridade não se mostraram fatores determinantes para uma alimentação incorreta em crianças menores de 1 ano. Os prejuízos do aleitamento artificial e introdução inadequada dos alimentos de desmame devem ser mais amplamente discutidos e divulgados e as mães precisam conhecer os princípios fisiológicos e nutricionais que norteiam a alimentação da criança. Acredita-se portanto haver a necessidade de maiores pesquisas sobre o tema, no intuito de identificar as causas do problema.

Recebido em 20/10/2002
Revisado em 15/12/2002
Aceito em 30/01/2003

Referências Bibliográficas:

- 1- MONTE, C. M. G. et al. **Guia alimentar para crianças menores de 2 anos**. Ministério da Saúde. Disponível em: <[#](http://www.saude.gov.br/bvs/editora-ms.htm)> Acesso em: 04/08/2002.
- 2- MURAHOVSKI, J. (4ª Ed.) **Pediatria: diagnóstico + tratamento**. São Paulo: Sarvier, 18-21,1988.
- 3- MONTEIRO, L. A. G. et al. Alimentação do lactente: a propósito da introdução de alimentos não lácteos. **Medicina, Ribeirão Preto**. Ribeirão Preto, 23(3): 209-18, 2000.
- 4- SOUZA, S. B. et al. Prática alimentar no primeiro ano de vida, em crianças atendidas em centros de saúde escola do município de São Paulo. **Rev. Nutr.**. Campinas, 12(2): 167-74, 1999.
- 5- SOARES, N. T. et al. Padrão alimentar de lactentes residentes em áreas periféricas de Fortaleza. **Rev. Nutr.** Campinas, 13(3): 167-76, 2000.
- 6- FERNANDES, B. S. et al. Características familiares e cuidados e condições de saúde das crianças: seu papel no risco de desnutrição protéico-calórica. **Pediatria (São Paulo)**. São Paulo, 18(2): 65-74, 1996
- 7- SAHO, M. Determinantes de hábitos alimentares em crianças de 0 a 4 anos. **R. Bras. Enferm.**. Brasília, 43: 85-7, 1990.
- 8- REA, M. F.; TOMA, T. S. Proteção do leite materno e ética. **Rev. Saúde pública**, 34(4); 388-95, 2000.



Desenho do DNA –Década de 50
www.mun.ca/biology

CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA

PANCITOPENIAS

CECÍLIA NEVES DE VASCONCELOS¹
ANELIZA FERNANDES²

Unitermos: pancitopenia, medula óssea, manifestações hematológicas
Key words: pancytopenia, bone marrow, haemathological manifestations

Resumo

Pancitopenia pode resultar de um processo sanguíneo que cursa com função normal de medula óssea, mas também pode ocorrer como forma de manifestação de distúrbio hematológico primário. O mais importante e difícil diagnóstico em paciente pancitopênico é o acometimento primário da medula óssea (MO). Uma infiltração de MO em geral é evidente, mas muitas hipóteses diagnósticas tornam-na obscura devido a algumas situações com o caráter incerto. Neste artigo revisam-se as principais causas de pancitopenia, suas manifestações clínicas, fisiopatologia, diagnóstico e diagnóstico diferencial e ainda tratamento para o auxílio na abordagem desta entidade tão freqüente, mas pouco discutida na prática clínica.

Summary

Pancytopenia can result from a blood process occurring without bone marrow abnormalities, but it can also occur as a primary bone marrow disorder with hematological manifestations. The most difficult and more critical diagnosis is in pancytopenia patients afflicted with the type affecting the primary bone marrow (BM). It is usually evident when the BM has been infiltrated, however the myriad of diagnostic possibilities makes accurate diagnosis difficult. The aim of this article is to review the main causes of pancytopenia, its clinical manifestations, its physiopathologies, its diagnosis, its differential diagnosis, as well as the treatment of this rather common illness that is so poorly discussed in clinical practice

Introdução

As células sanguíneas constituem o produto da diferenciação terminal de precursores identificáveis. Durante a vida fetal, ocorre hematopoiese em todo o sistema reticuloendotelial (SRE). No adulto normal, a diferenciação terminal dos precursores reconhecíveis dos eritrócitos, granulócitos e plaquetas ocorre exclusivamente nas cavidades medulares do esqueleto axial e na porção proximal do fêmur e do úmero¹³.

Os precursores medulares das células diferenciadas do sangue periférico raramente constituem causas primárias de citopenias hematopoiéticas. Várias toxinas, anticorpos citotóxicos ou deficiências nutricionais lesam a progressão ordenada da diferenciação dos precursores, o que afeta a produção efetiva de células totalmente diferenciadas¹¹.

O sistema progenitor hematopoiético é formado por células dotadas de elevada capacidade de auto-renovação, denominadas células primordiais pluripotentes (CPP). Estas dão origem aleatória a células primordiais mais maduras condicionadas para o desenvolvimento linfóide ou mielóide. A célula primordial mielóide sofre diferenciação randômica nas linhagens UFC-G/M (Unidade formadora de Colônia Granulocítica - Monocítica), UEF-R/Meg (Unidade formadora de Colônia Eritróide - Megacariocítica) e UFC/Eo (Unidade formadora de Colônia dos Eosinófilos). A velocidade de diferenciação é influenciada pela IL-3 (Interleucina 3), pela IL-6 (Interleucina 6) e, talvez pelo FEC-G (fator de estimulação de colônias) e pela IL-1 (Interleucina 1). As unidades formadoras de

colônia se diferenciarão cada vez mais, e assim dão origem às respectivas células responsáveis pela composição do sangue periférico^{11,13}.

Manifestações clínicas

Muitos pacientes com pancitopenia procuram o serviço médico por sintomas que ocorrem como resultado da diminuição da contagem sanguínea³¹. Todos os elementos sanguíneos estão deprimidos e uma diminuição em uma linhagem específica pode determinar o quadro clínico. Hemorragia é a maior manifestação de alarme de pancitopenia e a que mais freqüentemente faz o paciente procurar o médico. Trombocitopenia usualmente não está associada a sangramento maciço. No entanto, os pacientes relatam aparecimento corriqueiro de equimoses, especialmente em extremidades inferiores. Gengivorragia ao escovar os dentes e epistaxes episódicas são também sinais comuns. Aumento do fluxo menstrual ou metrorragia podem ocorrer em mulheres jovens. Em casos clássicos de Hemoglobínúria Paroxística Noturna pode haver coloração escurecida ou avermelhada da urina, secundária à hemoglobina livre. Hematúria visível e hemorragia do trato gastrointestinal são raras apresentações da pancitopenia. Hemorragia maciça de qualquer órgão pode ocorrer, mas usualmente será tardia, no decorrer de um distúrbio e quase sempre associada a infecções, terapia com drogas - corticosteróides ou procedimentos invasivos¹³.

O paciente com início insidioso de anemia pode relatar fadiga, astenia, dispnéia ou zumbido, mas alguns indivíduos conseguem suportar baixos níveis de hemoglobina sem apresentar sintomas. Angina desencadeada pela anemia pode ser uma manifestação em pacientes idosos³⁵.

Infecção é uma infreqüente apresentação de pancitopenia, presumivelmente pelo aparecimento precoce dos outros sintomas de alarme³¹.

Excetuando os sintomas decorrentes da contagem de células sanguíneas, alguns pacientes podem apresentar sintomas sistêmicos como febre persistente, emagrecimento, hiporexia ou outros de acordo com a etiologia específica. Dor não é comum^{11,13}.

Os achados do exame físico, usualmente, refletem a severidade da pancitopenia. No entanto, pacientes com discrasia severa podem estar notavelmente em bom estado geral. Outros podem se apresentar com sutis variações do normal ou com aparência dramática e tóxica. Petéquias estão freqüentemente presentes nas extremidades, especialmente na superfície pré-tibial, dorso da perna, do antebraço e punhos; podem ainda ser vistas em orofaringe e palato. Equimoses difusas podem ser observadas em áreas expostas a microtraumas. Se a trombocitopenia for severa, hemorragia retiniana pode estar presente na fundoscopia, assim como na ectoscopia de colo uterino, que também pode evidenciar petéquias. Palidez é comum e pode ser melhor evidenciada em mucosas e superfície palmar. Manchas café com leite e outras anormalidades físicas sugerem anemia de Fanconi¹³.

1-Médica Residente do Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC

2- Professora Adjunta de Hematologia da Faculdade Evangélica do Paraná - FEPAR ; Médica Supervisora do Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC.

E-mail: ceciliavasconcelos@terra.com.br

PRINCIPAIS CAUSAS DE PANCITOPENIA (tabela 1)

PANCITOPENIA COM MO HIPOCELULAR	PANCITOPENIA COM MO NORMAL OU CELULARIDADE AUMENTADA	PANCITOPENIA COM MO SUBSTITUÍDA
A. Anemia aplástica adquirida	A. Algumas leucemias, mielodisplasia e linfomas	A. Tumor metastático para MO
B. Anemia aplástica congênita	B. Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)	B. Distúrbios metabólicos de acúmulo
C. Exposição a agentes químicos ou físicos (quimioterápicos/ radiação ionizante)	C. Hiperesplenismo	C. Osteopetrose
D. Distúrbios hematológicos malignos: mielodisplasia/leucemia aleucêmica	D. Deficiência de vitamina B e folato	D. Mielofibrose

Tabela 1: Causas de pancitopenia
MO: medula óssea

1. Pancitopenia com medula óssea hipocelular

Falência de medula óssea (MO) é o termo que expressa pancitopenia decorrente de uma variedade de mecanismos diferentes. Provém de uma deficiência primária de célula tronco, que se manifesta por aplasia e pancitopenia. Pode ser congênita ou, mais frequentemente, adquirida³¹.

A Aplasia Hereditária é uma entidade rara, podendo ou não estar associada a outras malformações congênicas. A mais comum é a Anemia de Fanconi que se caracteriza por pancitopenia hereditária, aplasia medular com anomalias de esqueleto e do sistema urogenital. Geneticamente é definida por aberrações cromossômicas específicas em células cultivadas após estresse clastogênico – incubado. (Tabela 2).

MAIORES CAUSAS DE ANEMIA APLÁSTICA CONGÊNITA ⁶ ,
Anemia de Fanconi
Síndrome Schwaman-Diamond
Disceratose Congênita
Trombocitopenia Amegacariocítica
Disgenesia Reticular
Síndromes Não-Hematológicas (Down, Dubovitz, de Seckel)

Tabela 2: Causas de anemia aplástica congênita

As maiores causas de Falência Medular Adquirida são exposições a ampla variedade de drogas e produtos químicos, radiações ionizantes, idiopática e algumas viroses. Também pode ocorrer em paciente com desordens imunes e ocasionalmente na gravidez, mas esta é auto-limitada^{26,28}.

Das drogas capazes de induzir falha na MO por reação idiossincrásica citam-se: Cloranfenicol, Sais de ouro, AINH (fenilbutazona e indometacina), sulfonamidas, drogas antiepiléticas (felbamato) e arsênicos. Dos químicos tóxicos relata-se o benzeno, lindano e vapores de cola. As infecções virais indutoras de aplasia de MO podem ter origem do Parvovírus B19, Hepatite não-A, não-B e não-C, HIV e pelo vírus Epstein-Barr. Já as desordens imunes capazes de suprimir a MO são a Fasciite Eosinofílica, o Lúpus Eritematoso Sistêmico e a Doença Enxerto x Hospedeiro. As outras possíveis etiologias para falência medular são consideradas idiopáticas ou então decorrentes de timoma, gravidez ou até Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN)^{4, 9, 13, 14, 16, 17, 19, 25,28, 31, 33, 35}. (Tabela 3).

Idiopática	
Radiação	Tratamento de câncer
Reação Idiossincrásica a Drogas	Cloranfenicol Sais de ouro AINH – fenilbutazona, indometacina Sulfonamidas Drogas antiepiléticas – felbamato Arsênicos
Tóxicos Químicos	Benzeno Lindano Vapores de cola
Infecções virais	Parvovírus B19 Hepatite Não-A, Não-B, Não-C Infecção HIV Vírus Epstein-Barr
Desordens Imunes	Fasciite Eosinofílica Lúpus Eritematoso Sistêmico Doença Enxerto x Hospedeiro
Miscelânea	Hemoglobinúria Paroxística Noturna Timoma Gravidez

Tabela 3: Maiores causas de anemia aplástica adquirida.

1.1 MECANISMO DE FALÊNCIA DE MEDULA ÓSSEA

Destruição direta da célula-tronco:

Exposição a altas doses de radiação externa em humanos produz falência medular aguda dose-dependente^{35,19}. O mecanismo pressuposto é o da injúria direta da célula-tronco. O organismo humano exposto a 5 Gy (Grays) está associado a 50% de mortalidade e se exposto a acima de 7 Gy produz dano de medula óssea irreversível. Outras etiologias que cursam com destruição direta da célula-tronco são alguns químicos industriais como o benzeno – se prolongada exposição, alguns inseticidas como o lindano, drogas como AINH – fenilbutazona; cloranfenicol, ouro, sulfonamidas, felbamato e nifedipina^{35, 33, 16, 20}. A aplasia decorrente ao uso de fenilbutazona ocorre depois de tratamento prolongado³³. Similarmente, a aplasia decorrente do ouro, tipicamente, ocorre em pacientes que tenham recebido uma dose total de 200–450 mg; é usualmente severa e na maioria das vezes irreversível¹⁶. Felbamato, droga antiepilética, tem sido associada com grande número de casos de anemia aplástica nos últimos anos³.

A ampla maioria dos pacientes submetidos ao uso destas drogas supracitadas não desenvolverá anemia aplástica e a razão para os que a desenvolvem, por reação idiossincrásica, é desconhecida. A Glicoproteína –P (P-gp), a MDR-1 (produto do gene) e a proteína associada à resistência de multidrogas são diretamente dependentes da energia do fluxo intermembranas que existe sob o uso de drogas lipofílicas por algum indivíduo. Existem evidências que há uma diminuição da atividade da P-gp em alguns indivíduos anteriormente ao desenvolvimento de aplasia, além de ter contribuído em alguns casos para aumentar a suscetibilidade à injúria da célula tronco nos indivíduos que serão afetados⁵. Uma capacidade reduzida para desintoxicar toxinas relativas ao ambiente também pode contribuir para a gênese de anemia aplástica. A Incidência de deleção do gene para Glutation S-transferase – enzima com potencial de desintoxicação que pode adquirir capacidade mutagênica, capaz de induzir o stress oxidativo - encontra-se significativamente aumentada em pacientes com anemia aplástica adquirida²¹.

Infecção viral: Certos vírus podem causar dano à célula tronco e desenvolver aplasia¹⁶. O mais documentado é o Parvovírus B19. Este agente comumente ataca o próeritroblasto e causa aplasia transitória de células vermelhas, também vista em pacientes com anemia hemolítica crônica. No entanto, pode ocorrer pancitopenia,

particularmente em pacientes imunocomprometidos¹¹. Vírus da Hepatite, HIV e da Mononucleose Infecciosa podem causar aplasia severa^{4,17}. O mecanismo envolve ativação de célula T com liberação de citocinas. Este tipo de aplasia decorrente do vírus da hepatite acomete em geral homens e mulheres jovens cerca de dois a três meses após o episódio de hepatite aguda⁴. O vírus responsável ainda não foi identificado^{4,25}. Sabe-se que os vírus A, B, C e G parecem não estar envolvidos⁴.

Idiopática x Auto-Imune: A causa permanece obscura na maioria dos pacientes com anemia aplástica adquirida. Várias observações são consistentes com destruição ou supressão de célula tronco por mecanismo imune:

-Muitos destes pacientes respondem à imunoterapia;

-Existe associação de anemia aplástica com distúrbios imunológicos raros como fasciite eosinofílica – entidade clínica que cursa com edema, rigidez e eritema de extremidades proximais dos membros. Laboratorialmente, há eosinofilia, aumento de velocidade de hemossedimentação (VHS) e em alguns casos Hipergamaglobulinemia. À biópsia da fáscia profunda dos músculos existe infiltrado inflamatório com eosinófilos e células mononucleares¹⁴.

-Aplasia pode ocorrer no contexto da *Doença Enxerto x Hospedeiro* seguido de transplante alogênico de MO³⁵

-Os linfócitos medulares de paciente com anemia aplástica podem inibir hematopoiese quando comparados a pacientes com MO normal. A inibição pode ser mediada pela liberação de interferon gama (IFN-gama), citocina supressora de medula. Esta é especificamente prevalente na MO de pacientes com aplasia medular e desaparece em resposta à imunossupressão. Em um estudo, por exemplo, a expressão do gene IFN-gama estava presente na MO de 14 de 17 pacientes com anemia aplástica severa, 4 de 7 com aplasia moderada e 9 de 39 com outras desordens hematológicas incluindo pancitopenia induzida por quimioterapia ou falência de medula secundária a outras desordens como síndrome mielodisplásica²⁷.

Estas observações têm confluído para a hipótese unificada de anemia aplástica em que o dano seja induzido por químicos, drogas, vírus ou antígenos responsáveis pela ativação linfocitária. Estes produzem uma inibição da resposta hematopoiética mediada por IFN-gama ou por citocinas liberadas pela cascata deste mesmo mediador²³. IFN-gama pode levar a aumentar a expressão do receptor Fas e antígeno²². Este receptor é envolvido na indução de apoptose e morte mediadas por célula T; antígeno Fas é encontrado em concentração aumentada em CD34+ -células de MO- em pacientes com anemia aplástica^{15, 22, 23}.

2. Pancitopenia com medula óssea normal ou celularidade aumentada

Distúrbios hematológicos como leucemia, mielodisplasia e alguns linfomas: As leucemias caracterizam-se por infiltração proliferativa incontrolada de determinada célula da MO e em outros tecidos. Através deste mecanismo, é capaz de tornar a MO com hiper celularidade de células imaturas, o que torna impróprio o meio de proliferação celular desta medula. Em geral cursam com pancitopenia as Leucemias Mielóide Aguda, Linfocítica Aguda e Crônica, de Células pilosas e entidades que podem se transformar em leucemias, como Síndrome Mielodisplásica ou que possam mimetizá-las, como os linfomas^{1,8,10, 11, 18, 30, 34}.

Hemoglobinúria Paroxística Noturna: A HPN é um distúrbio primário da MO que afeta não apenas a linhagem eritrocitária, como também as linhagens plaquetária, leucocitária e de células primordiais hematopoiéticas pluripotentes. Acredita-se que seja um distúrbio clonal, que pode se originar de outras doenças medulares displásicas ou evoluir para estas formas de doença, incluindo anemia

aplásica, sideroblástica e mielofibrose. Raramente, a HPN também evolui para Leucemia aguda. Existe uma relação entre desordem multiclonal hematopoiética e Hemoblobinúria Paroxística Noturna (HPN). Esta desordem tardia é especialmente comum em pacientes com anemia aplástica que tenham recebido tratamento com agentes imunossupressores^{13, 35}.

Hiperesplenismo: O hiperesplenismo é consequência de esplenomegalia. Refere-se a um distúrbio não imune, caracterizado pela destruição indiscriminada dos elementos sangüíneos pelo baço, que está aumentado. A MO é hiperplásica e a contagem do sangue periférico está diminuída como uma consequência da destruição de elementos maduros do sangue. Esplenectomia corrige a pancitopenia. Qualquer uma das formas de células sangüíneas pode ser afetada, isoladas ou em associação. Hipertrofia esplênica resulta em um reservatório de elementos sangüíneos formados e destruição prematura das células pelos macrófagos esplênicos. Devido à função normal destes macrófagos em remover células senescentes, há um exagero no processo de hemocaterese – destruição celular - esplênica. Em geral, a anemia ou pancitopenia que podem surgir nesta condição não é severa^{11, 13}.

Deficiência de folato: Uma das etiologias de pancitopenia com MO com celularidade normal é a deficiência de Folato. Este tem por função transferir unidades de um carbono, como os grupamentos metil, metileno e formol, para vários substratos através de inúmeras reações enzimáticas que estão intimamente relacionadas com a síntese de DNA, RNA e proteínas. Na deficiência de folato, todas as suas formas, são reduzidas no interior das células, afetando tanto o crescimento quanto a maturação das células em rápido crescimento, como as da medula óssea, dando origem à Pancitopenia. As tentativas de reparar este DNA aumentam a sua fragmentação, causando anormalidades do crescimento e da maturação das células observadas na deficiência de folato^{11, 13}.

Deficiência de vit B12: A deficiência de VIT B12 compromete a evolução de diversas reações enzimáticas, em especial a da transformação de metionina, aminoácido essencial para a síntese de proteínas. Na deficiência de cobalamina concentrações crescentes de folato intracelular são convertidas em 5-metiltetraiodofolato, na tentativa de evitar a deficiência intracelular de metionina. Este acúmulo de folato intracelular impede a sua utilização para a formação de novas cadeias de DNA e RNA, comprometendo assim a hematopoiese eficaz^{11, 13}.

Fármacos: Dentre os fármacos que causam pancitopenia pelo mecanismo de inibir enzimas necessárias à fabricação de DNA – como a timidilato sintetase - citam-se o 5-Fluoracil e o Metrotexate¹¹.

3. Pancitopenia por substituição de medula óssea

Algumas condições como mielofibrose ou infiltração extensa de medula óssea por células neoplásicas também podem resultar em deficiência hematopoiética da célula tronco e das células progenitoras. Podem ainda diminuir a capacidade das células de se proliferar e se diferenciar na linhagem pré-determinada¹¹.

Em contraste com as leucemias, os linfomas apresentam-se como tumores localizados e podem permanecer limitados a um ou mais gânglios linfáticos ou ainda em regiões extra-linfáticas. Mas, alguns tipos de linfomas são capazes de disseminar-se, infiltrar MO e, ocupando seu espaço, impedir a produção efetiva de células sangüíneas¹³.

Estudos de osteopetrose – doença óssea - sugerem que os pacientes têm anormalidades ósseas distais envolvendo o microambiente da MO, impedindo o efetivo funcionamento das células tronco¹¹.

Diagnóstico

Sangue: É o hemograma que confirma pancitopenia. Já as suas etiologias deverão ser rastreadas de acordo com o quadro clínico do paciente. Se não houver forte evidência de pancitopenia por falência medular ou por infiltração da mesma, a punção de MO é obrigatória. Na insuficiência medular, o esfregaço tipicamente mostra largos e grandes eritrócitos além de raras plaquetas e granulócitos. Macrocitose, determinada por contagem automatizada de células, é muito comum. O número de linfócitos pode ser normal ou também reduzido. A presença de formas mielóides imaturas sugere leucemia ou mielodisplasia; células nucleadas vermelhas sugerem fibroses de medula ou invasão; e plaquetas grandes ou anormais sugerem destruição periférica, displasia ou fibrose^{13, 35}.

Medula Óssea: Quase sempre podem ser obtidas medulas escassas, uma medula “seca” é observada em fibrose ou mielofibrose. Em aplasia severa, o esfregaço do aspirado mostra linfócitos residuais e células do estroma; invariavelmente os megacariócitos estão reduzidos ou ausentes¹³.

Exames Complementares: A citogenética estuda o sangue periférico e deve ser executada em pacientes mais jovens ou que possuam uma história familiar suspeita ou ainda diante de achado físico sugestivo de doença congênita. O estudo de medula óssea quase sempre é normal em anemia aplástica e freqüentemente anormal em mielodisplasia. A sorologia estuda evidência de infecção viral, especialmente anticorpos para vírus de imunodeficiência humana e vírus Epstein-Barr. Hepatite normalmente é diagnosticada por enzimas, mas necessita de comprovação etiológica por sorologia. Parvovirus pode ser descoberto por hibridação de DNA, na aplasia pura de células vermelhas. Timoma também está associado com aplasia de células vermelhas e este deverá ser rastreado por tomografia computadorizada. Se o exame físico do abdômen é suspeito ou insatisfatório, o tamanho do baço deveria ser determinado por Ressonância Magnética^{31, 35}.

Diagnóstico diferencial

Pancitopenia ocorre em muitos distúrbios. Em geral seu diagnóstico primário resulta da boa anamnese e exame físico do paciente (ex. esplenomegalia na cirrose alcoólica, metástases de neoplasias, já diagnosticadas). Na prática, a distinção entre aplasia e outros distúrbios hematológicos é mais difícil¹³.

Tratamento

O tratamento da pancitopenia visa o retorno da normalidade na contagem total das células do sangue periférico e/ou o suporte dos sintomas clínicos de acordo com a linhagem celular deficiente. Há diferentes tipos de abordagem quanto ao tratamento de cada tipo de pancitopenia. As causadas por insuficiência medular apresentam como opções terapêuticas o Transplante de Medula Óssea, e imunossupressão³⁵. As que cursam com celularidade normal ou aumentada na medula apresentam tratamento específico para cada etiologia, seja quimioterapia para Leucemia Mielóide Aguda ou até reposição de ácido fólico na deficiência de folato¹³. Já as pancitopenias de origem substitutiva da medula são tratadas as causas-base, como a osteopetrose ou o mieloma¹⁰. A terapêutica suportiva inclui transfusões seriadas de concentrado de hemáceas se Hemoglobina < 7 g/dl; o controle e uso de antibióticos ou antifúngicos endovenosos em infecções de neutropênicos; e ainda a transfusão de plaquetas se indicado¹³.

Referências Bibliográficas:

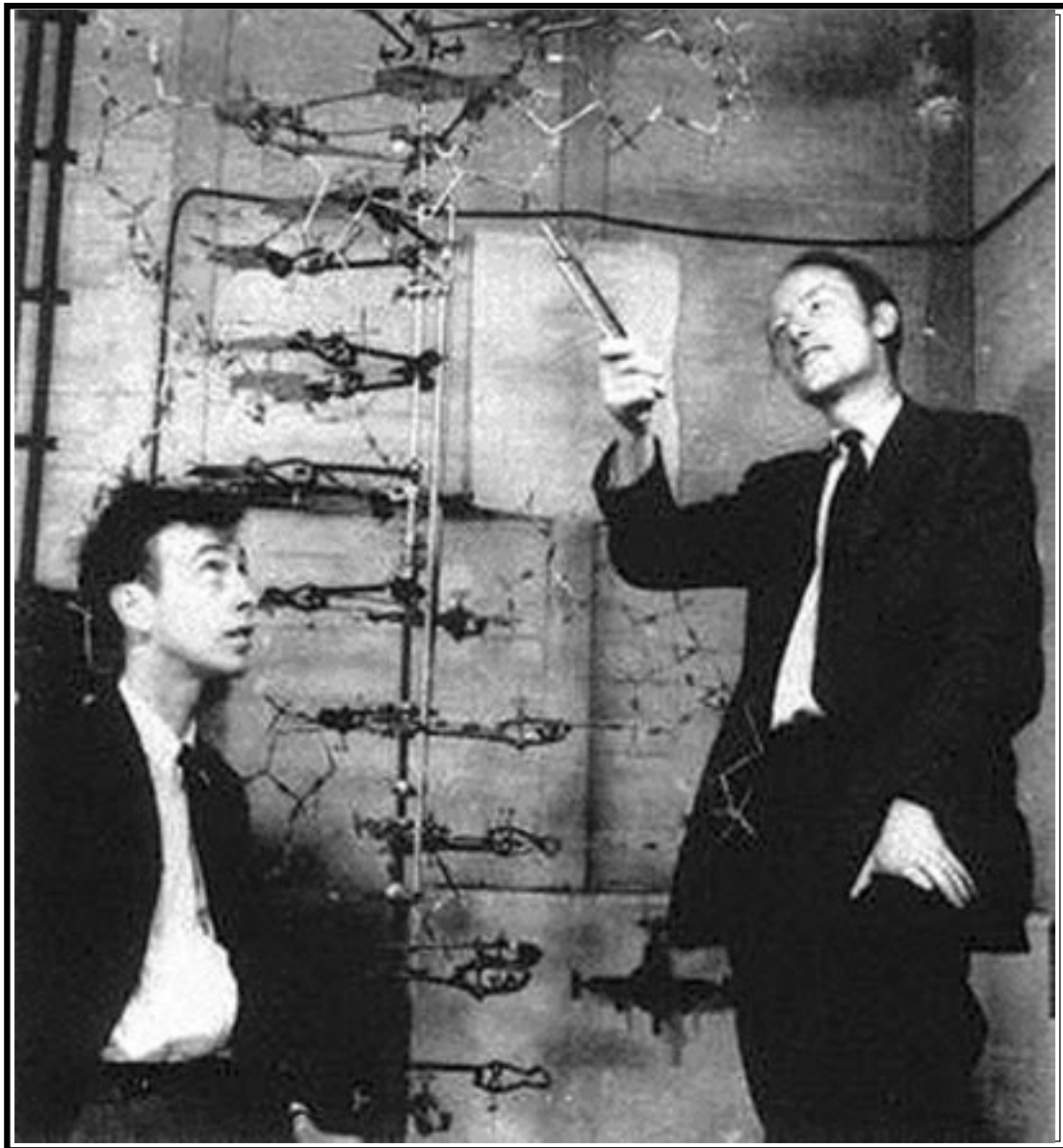
- 1- Acute Myeloid Leukemia and Related Conditions. **Hematol Oncol Clin North Am**, 16(2), 301, 2002.
- 2- BAUM, C.M.; WEISSMAN, I.L.; TSUKAMOTO, A.S.; Isolation of a candidate human hematopoietic stem-cell population. **Proc Natl Acs Sci**, 89: 2804, 1992.
- 3- BRODIE, M.J.; PELLOCK, J.M. Taming the brain storms: Felbamate updated. **Lancet**, 346:918, 1995.
- 4- BROWN, K.E.; TISDALE, J.; BARRETT, A.J.; et al. Hepatitis-associated aplastic anemia. **New England Journal Medicine**, 335:1059, 1997.
- 5- CALADO, R.T.; GARCIA, A.B.; FALCAO, R.P. Decreased activity of the multidrug resistance P-glycoprotein in acquired aplastic anaemia: possible pathophysiologic implication. **Br J Haematol**, 102:1157, 1998.
- 6- CLARK, A.A.; MARSH, J.V.W.; GORDON-SMITH, E.C.; RUTHERFORD, T.R. Molecular genetics and Fanconi anemia: New insights into old problems. **Br J Haematol**, 103:287, 1998.
- 7- D'ANDREA, A.D.; GROMPE, M. Molecular biology of Fanconi anemia: implication for diagnosis and therapy. **Blood**, 90:1725, 1997.
- 8- DOLL, D.C.; LANDAW, S.A. Clinical Manifestations and Diagnosis of the myelodysplastic syndromes – **Up to Date**, 2002.
- 9- FERRI: **Ferri's Clinical Advisor : Instant Diagnosis and Treatment**, 2003 ed; Mosby, inc 1119, Copyright 2003.
- 10- GEORGE, E.D.; SADOVSKY, R.; Multiple Myeloma: Recognition and Management. **Am Fam Physician**, 59 (7):1885-94, 1999.
- 11- GOLDMAN: **Cecil Textbook of Medicine**, 2001
- 12- GOSS, J.A.; SCHILLER, G.J.; MARTIN, P.; Aplastic Anemia complicating orthotopic liver transplantation, **Hepatology**, 26 :865, 1997.
- 13- HOFFMAN : **Haematology: Basic Principles and Practice**, 3 rd ed., **Copyright Churchill Livingstone**, Inc. 261-285, 2000.
- 14- HOFFMAN, R.; YOUNG, N.; ERSHLER, W.B. Diffuse fasciitis and aplastic anemia: a report of four cases revealing and unusual association between rheumatologic and haematologic disorders. **Medicine**,; 61-373,1982.
- 15- ISMAIL, M.; GIBSON, F.M.; GORDON-SMITH, E.C.; RUTHERFORD, T.R. Bcl-2 and Bcl-x expression in the CD34+ cells of aplastic anaemia patients relationship with increased apoptosis and upregulation of Fas antigen. **Br J Haematol**,; 113:706, 2001.
- 16- KAY, A.G.L. Mielotoxicity of gold. **Br Med Journal**, 1:1266, 1976.
- 17- KURTZMAN, G.; YOUNG, N. Viruses and bone marrow failure. **Baillieres Clin Haematol**, 2:51, 1989.
- 18- LAI, R.; HIRSCH-GINSBERG, C.F.; BUESO-RAMOS, C.; Pathologic Diagnosis of Acute Lymphocytic Leukemia. **Hematol Oncol Clin North Am**,; 14(6): 1209-35, 2000.
- 19- LANGE, R.D.; WRIGHT, S.W. Refractory anemia occurring in survivors of the atomic bombing in Nagasaki Japan. **Blood**, 10:312, 1955.
- 20- LAPORTE, J.R.; IBANEZ, L.; BALLARIN. Fatal aplastic anaemia associated with nifedipine. **Lancet**, 352:619, 1998.
- 21- LEE, K.A.; KIM, S.H.; WOO, H.Y.; HONG, Y.J. Increased frequencies of glutathione S-transferase gene deletions in Korean patients with acquired aplastic anemia. **Blood**, 98:3483, 2001.
- 22- LUTHER-WYRSCH, A.; NISSEN, C.; WODNAR-FILIPOWICZ, A. Intracellular Fas ligand is elevated in T lymphocytes in severe aplastic anaemia. **Br J Haematol**, 114:884, 2001.
- 23- MACIEJEWSKI, J.P.; SELLERI, C.; SATO, T. et al. Increased expression of Fas antigen on bone marrow CD34+ cells of patients with aplastic anemia. **Br J Haematol**, 91:245, 1995.
- 24- McCLAIN, K.L; Hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Up To Date** 2002.
- 25- MARY, J.Y.; BAUMELOU, E.; GUIQUET, M. epidemiology of aplastic anaemia in France: A prospective multicentric study. **Blood**, 75:1646, 1990.

Recebido em 10/01/2003

Revisado em 05/02/2003

Aceito em 22/02/2003

- 26- NISSEN, C. The pathophysiology of aplastic anemia. **Semin Hematol.**; 28:313, 1991.
- 27- NISTICO, A.; YOUNG, N.S. Gamma interferon gene expression in the bone marrow of patients with aplastic anemia. **Annals of Internal Medicine**, 120-463, 1994.
- 28- OOSTERKAMP, H.M.; BRAND, A.; KLUI-NELEMANS, J.C.; VANDERBROUCKE, J.P. Pregnancy and severe aplastic anemia: Causal relation or coincidence? **Br J Haematol** 103:315, 1998.
- 29- SAVAGE, D.G.; ALLEN, R.H.; GANGAIDZO, I.T.; LEVY, L.M.; Pancitopenia in Zimbabwe. **Am J Med Sci**, 317 (01); 22-32, 1999.
- 30- SCHIFFER, C.A. Clinical features, diagnosis, and classification of acute myeloid leukemia – I. **Up To Date** 2002.
- 31- SCHRIER, S.L; Aplastic Anemia: Pathogenesis; clinical manifestation; and diagnosis. **Up To Date**, 2002.
- 32- TALLMAN, M.S. Clinical features and diagnosis of hairy cell leukemia. **Up to Date**, 2002
- 33- WALLERSTEIN, R.O. ; CONDIT, P.K. ; KASPER, C.K. ; Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. **JAMA**, 208: 2045, 1969.
- 34- YANG, K. D.; HILL, H.R; Granulocyte function disorders: aspects of development, genetics and management. **Ped Infect Dis**, 20(9); 889-900, 2001.
- 35- YOUNG, N.S. Aplastic Anaemia. **Lancet** ,346:228, 1995.



Crick mostra a James Watson o modelo do DNA –
 CAVENDISH LABORATORIES; CAMBRIDGE
www.mun.ca/biology

ARTIGO ORIGINAL

EDUCAÇÃO EM DIABETES

QUALIDADE DE VIDA & CONTROLE DO DIABETES. COMO CONSEGUIR?

VIVIANE MAYUMI SAKATA¹
TATIANA DENCK GONÇALVES¹
THAISA HOFFMANN JONASSON¹
TATIANA DENCK GONÇALVES¹
JOÃO GUILHERME B. GUIMARÃES¹
MIRNALUCI PAULINO RIBEIRO GAMA²
ESTUDO PROJETO DOCE³

Unitermos: Educação, diabetes mellitus, qualidade de vida
Key Words: Education, diabetes mellitus, quality of life

Resumo

Objetivo: Avaliar a relação entre qualidade de vida e controle do diabetes. **Material e Métodos:** Neste estudo, foram analisados 23 pacientes diabéticos, através de um questionário de avaliação da qualidade de vida (QV), para definir o perfil dos pacientes do DOCE, um programa de educação e conhecimento em diabetes, que apresentaram impacto negativo na QV com o desencadeamento do diabetes. A idade média foi de 38.4 ± 18.9 anos, com tempo de doença de 14.1 ± 10 anos. Os pacientes foram submetidos a um questionário com 13 questões, adaptado do questionário ADQOL-13 (Audit Diabetes Quality of Life), proposto por Bradley et al (UK)^{1,2}. O exame proposto variou com scores de -13 a +13. **Resultados:** A média de idade foi de 38.4 anos, tempo de doença de 14.1 anos, média de score negativo foi de -5.2. Em relação à QV: 26.09% obtiveram score -5,8; 8.7% score zero e somente um paciente obteve score positivo. 86% responderam que a doença piorou a QV. HbA1c de entrada foi de 10.97% e a média dos 6 a 8 exames de HbA1c realizados durante os 2 anos de estudo foi de 8.83% (p<0.000000). Pacientes que obtiveram o maior score para má qualidade de vida apresentavam idade média de 39.1 anos, com tempo médio de doença de 14.3 anos. A HbA1c inicial foi de 11.2% e após dois anos do estudo foi de 9%. Quarenta e cinco por cento dos pacientes que obtiveram score de negatividade para QV não apresentavam qualquer tipo de manifestação crônica clínica ou laboratorial. Em relação ao sexo, cerca de 65% do pacientes do sexo feminino tiveram score negativo contra 35% do sexo masculino. **Conclusão:** Neste estudo apesar do indiscutível controle do diabetes, isto não foi suficiente para melhorar a qualidade de vida destes diabéticos.

Abstract

Objective: To evaluate the relationship between quality of life and control of diabetes. **Material and Methods:** In this study, 23 diabetic patients of an average age of 38.4 +/- 18.9 at 14.1 years +/- 10.0 from the onset of the disease were analyzed through survey about their quality of life (QV). This was used to define the profile of patients participating in DOCE, an educational and instructional program about diabetes, principally those who presented with a negative impact on the QV with a development of diabetes. The patients were submitted to a questionnaire consisting of 13 questions adapted from ADQOL-13 (Audit Diabetes Quality of Life), proposed by Bradley et al (UK), in order to evaluate quality of life. The possible scores ranged from -13; 0; 13. **Results:** The average age of those studied was 38.9 years. The average

length of illness was 14.1 years. The average negative score was -5.2 concerning quality of life as a diabetic. In relation to the QV score, 26.09% obtained a score of -5, 8.7% a score of 0, and only one patient obtained a positive score. 86% responded that the illness had made their QV worse. HbA1c at the start of the program was 10.97% and with an average of 6 to 8 HbA1c in the two years of the studies was 8.83% (p<0.000000). Patients with the average age of 39.1 years and an average duration of illness of 14.3 years presented with HbA1c at the start of 11.2 and after 2 years HbA1c of 9.0, these being the patients which rated the worst QV scores. 45% patients of which scored the most negative did not show any chronic clinical or laboratorial manifestation of the disease. With respect to gender, 65% of the female scored negatively in contrast to 35% of the males. **Conclusion:** Though we were able to gain absolute control of their diabetes, it was not sufficient to improve the quality of life of the patients in this study.

Introdução

Os resultados mostrados pelo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) no diabetes tipo 1 e o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) no diabetes tipo 2, mostram a necessidade de investir cada vez mais em programas de educação e conhecimento em diabetes, a fim de diminuir, drasticamente, a incidência das manifestações crônicas que matam ou invalidam o diabético^{3,4}.

O diabetes mellitus, principalmente do tipo 2, é considerado um grande problema em saúde pública nos países de primeiro mundo^{9,10}. Caracteriza-se por ser uma doença que se estende por toda a vida, cursando com manifestações crônicas graves, tipo retinopatia, neuropatia, nefropatia além de associação com doenças cardiovasculares, fazendo com que o diabetes seja uma doença com grave risco para depressão¹³. Nos USA de 1990 a 1998, a prevalência da doença foi de 4.5% a 6.5%⁵. O conhecimento pelos pacientes do curso da doença e o que tem que ser feito por eles resulta em alterações psicossociais que influenciam por sua vez, no controle da doença caindo o diabético num ciclo vicioso – doença – medo da morte – qualidade de vida comprometida.^{5,6,13} Há muito tempo sabe-se da importância do controle das glicemias para a prevenção da micro e macroangiopatias diabéticas^{3,4}. Não é possível esquecer que existe uma co-dependência entre manutenção de estado físico saudável e qualidade de vida (QV). Ambos estão, de tal maneira, interligados que se torna difícil defini-los separadamente¹⁴. A qualidade de vida de um indivíduo é obtida pelo estado de saúde de seu corpo sendo que a mesma é influenciada pelas co-morbidades associadas à doença básica. Para algumas patologias,

1-Acadêmicos de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Pesquisadores do Projeto DOCE

2-Professora Titular da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Evangélica do Paraná - Chefe do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - Pesquisadora Projeto DOCE

3-Pesquisadores do Estudo Multicêntrico, Multidisciplinar de Educação em Diabetes
e-mail: vivimayumi@hotmail.com

saúde física está completamente dissociada da saúde mental, o que não acontece com o diabético, que arrasta consigo família e todo meio ambiente que o cerca^{16,17}. O controle metabólico para normalização da hemoglobina glicosilada é árduo e necessita investimento numa completa mudança de hábitos de vida, principalmente com uso de insulina tendo que se submeter a inúmeras picadas ao dia^{3,12}.

O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre qualidade de vida e controle da doença e se isso pode ser obtido em curto prazo, por programas multidisciplinares de educação.

Material e métodos:

Neste estudo, foram analisados 23 pacientes diabéticos, 14 do sexo feminino (F) e 9 masculinos (M), através de um questionário de avaliação da QV, para definir perfil dos pacientes do DOCE, um programa de educação e conhecimento em diabetes, que apresentaram impacto negativo na QV com o desencadeamento do diabetes. O Estudo DOCE foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Os critérios de inclusão utilizados foram:

- Uso de insulina (em programa intensivo de insulinização com no mínimo, três picadas por dia);
- Assiduidade ao projeto DOCE em todas as reuniões mensais de educação e controle em diabetes;
- Ausência de episódios graves de hipoglicemia no período de 2 anos;
- Sem episódios de internamento por cetoacidose diabética;
- Ausência de qualquer doença debilitante associada;
- Ausência de diagnóstico ou em tratamento de depressão;

A presença de manifestações crônicas do diabetes não foi considerada critério de exclusão desde que estivessem clinicamente controladas. Essas manifestações foram classificadas em graves e não-graves. Manifestações não-graves eram do tipo hipertensão arterial responsiva ao tratamento, retinopatia não proliferativa, doença renal em ausência de diálise, ausência de coronariopatia instável e de neuropatia severa não controlada com medicamentos. As manifestações classificadas como graves foram as coronariopatias instáveis, pacientes em fase de pré-transplante renal ou em diálise, neuropatia autonômica e periférica de difícil controle e retinite proliferativa.

Nestes dois anos, os pacientes foram orientados pelo estudo DOCE, através de um esquema de insulinização intensiva, personalizada conforme a sensibilidade à insulina e sua quantificação para 15g de carboidratos (CHO). Avaliou-se, ainda, a HbA1c antes e depois de implantado o Estudo Doce através da média de 6 a 8 dosagens de HbA1c nos 2 anos, sendo considerado um bom controle HbA1c < 8.% (medida pelo método de cromatografia líquida).

Os pacientes foram submetidos a um questionário que consta de 13 questões, adaptado do questionário ADQOL-13 (Audit Diabetes Quality of Life), proposto por Bradley et al (UK)^{1,2}, para avaliação da QV. O exame proposto variou com *scores* de -13 a +13. Os questionários foram aplicados por telefone através de acadêmicos pesquisadores do DOCE e já conhecidos por seus participantes. Os parâmetros relacionados com a QV dos pacientes diabéticos foram: HbA1c, idade, tempo de doença, sexo e manifestações crônicas.

Metodologia estatística:

Primeiramente, foi realizada uma análise descritiva dos dados coletados com o objetivo de se obter um perfil do grupo coletado. Nesta etapa, foram construídas tabelas de

frequência e calculadas medidas descritivas. Em seguida, foram construídas tabelas de contingência com o objetivo de se verificar a associação entre pares de variáveis. Para verificação do efeito do programa na redução do HbA1c, realizou-se o Teste t para amostras dependentes.

Resultados:

Características clínicas:

A média de idade foi de 38.4 ± 18.9 anos (variando de 6 a 68 anos), tempo de doença de 14.13 ± 10 (variando desde 1 a 35 anos). A média de HbA1c inicial foi de 10.9 ± 1.3 % e depois de 2 anos de programa, foi de 8.8 ± 1.2%. A média de *score* negativo, isto é, o impacto negativo da doença na condição de vida do diabético, foi de -5.2 (avaliado em questionário com 13 perguntas). Em relação às complicações crônicas, 47.8% não possuíam complicações evidenciadas por clínica ou achados laboratoriais.

VARIÁVEIS	N	Média	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão
IDADE	23	38,43	6	74	18,94
TEMPO DE DOENÇA	23	14,13	1	38	10,05
HBA1C_ANTES	23	10,97	8,3	13,9	1,38
HBA1C_DEPOIS	23	8,83	7	11,4	1,29
SCORE	23	-5,26	-12	4	3,53

Tabela 1: Medidas descritivas

SEXO	Frequência	%
FEMININO	14	60,87
MASCULINO	9	39,13
TOTAL	23	100

Tabela 2: Sexo dos pacientes

COMPLICAÇÕES	Frequência	%
N GRAVES	8	34,78
GRAVES	4	17,39
NENHUMA	11	47,83
TOTAL	23	100,00

Tabela 3: Complicações crônicas

Pontuação para avaliação de qualidade de vida:

Em relação a QV: 26.09 % obtiveram *score* -5,8, 8.7% *score* zero e somente um paciente obteve *score* positivo. Um paciente respondeu negativamente às 12 questões. 86% responderam que a doença piorou a QV.

SCORE	Freqüência	%
-12	1	4,35
-11	1	4,35
-10	1	4,35
-9	1	4,35
-7	2	8,70
-6	4	17,39
-5	6	26,09
-4	3	13,04
-3	1	4,35
0	2	8,70
4	1	4,35
TOTAL	23	100

Tabela 4: Distribuição de frequência do *score* de qualidade

AVALIAÇÃO	Frequência	%
O DIABETES PIOROU A MINHA VIDA	20	86,96
NADA MUDOU	2	8,70
MELHORIU A MINHA VIDA	1	4,35
TOTAL	23	100

Tabela 5: Avaliação da qualidade de vida dos pacientes

Controle clínico do diabetes:

A HbA1c de entrada foi de 10.97% e a média de 6 a 8 dosagens de HbA1c nos 2 anos de estudo foi de 8.83% (p<0.000000).

HBA1C	Média	Desvio Padrão	N	Diferença T	p
ANTES	10,97	1,38			
DEPOIS	8,83	1,29	23	2,130435 8,910028	0,00000000944

Tabela 6: Comparação da HbA1c antes e depois do projeto DOCE

Perfil do paciente & qualidade de vida:

Pacientes que obtiveram o maior score para má qualidade de vida apresentavam idade média de 39.1 anos, tempo médio de doença de 14.3 anos e HbA1c de início de 11.2 % e após dois anos do estudo HbA1c de 9.0%. Pacientes que alcançaram score zero apresentavam tempo médio de doença de 6.5 anos, HbA1c inicial de 8.8% e 2 anos após de 7.1%. O paciente que respondeu que, pelo contrário, o diabetes exerceu influência positiva em sua vida, tinha 32 anos de idade com tempo de doença de 14.1 anos, HbA1c inicial de 10.1% e final de 8.2%.

	IDADE		TEMPO DE DOENÇA		HBA1C ANTES		HBA1C DEPOIS	
	Médias	Desvio Padrão	Médias	Desvio Padrão	Médias	Desvio Padrão	Médias	Desvio Padrão
NEGATIVO	39,1	18,87	14,35	10,12	11,23	1,27	9,04	1,24
ZERO	35	32,53	6,5	6,36	8,8	0,00	7,1	0,14
POSITIVO	32	0	25	0	10,1	0	8,2	0
TOTAL	38,43	18,94	14,13	10,05	10,97	1,38	8,83	1,29

Tabela 7: Perfil dos pacientes

Perguntas de análise de impacto negativo na qualidade de vida do paciente com maior número de concordância entre os pacientes.

Senão fosse diabético:

- 1- Meu futuro seria melhor (69.5%)
- 2- Minha oportunidade no emprego ou carreira seria melhor (60.8%)
- 3- Minha motivação de vida seria melhor (60.8%)
- 4- Minha vida social seria melhor (56.8%)
- 5- Teria melhor prazer em comer (56.8%)

Qualidade de vida e complicações crônicas do diabetes:

É interessante notar que 45% dos pacientes que obtiveram score de negatividade para qualidade de vida não apresentavam qualquer tipo de manifestação crônica clínica ou laboratorial .

COMPLICAÇÕES	ESCORES			TOTAL
	NEGATIVO	ZERO	POSITIVO	
MEDIANAS	8	0	0	8
%	40,00%	0,00%	0,00%	
GRAVES	3	0	1	4
%	15,00%	0,00%	100,00%	
NENHUMA	9	2	0	11
%	45,00%	100,00%	0,00%	
TOTAL	20	2	1	23

Tabela 8: Complicações crônicas e score para QV.

Sexo & QV:

Quando verificamos a qualidade de vida em relação ao sexo, cerca de 65% do pacientes tiveram score negativos contra 35% do sexo masculino

SEXO	ESCORES			TOTAL
	NEGATIVO	ZERO	POSITIVO	
FEMININO	13	1	0	14
%	65,00%	50,00%	0,00%	
MASCULINO	7	1	1	9
%	35,00%	50,00%	100,00%	
TOTAL	20	2	1	23

Tabela 9: Associação entre os escores de qualidade de vida e sexo.

DISCUSSÃO:

Estudos como o DCCT são impossíveis de não serem citados quando se procura um elo comum entre controle do diabetes e a relação com qualidade de vida^{3,14,19}. O DCCT demonstrou que pacientes em uso de insulina e controle estrito do níveis glicêmicos podem reduzir a incidência da progressão das complicações microvasculares de 27% a 76%^{3,10}. Pouco se sabe sobre a aplicabilidade do encontro do DCCT e concomitante qualidade de vida em outros tipos de populações²⁶. Todo paciente submetido a um controle restrito passa por situações que, sem dúvida alguma, contribuem para a diminuição de qualidade de vida^{12,29}. Situações como medida de 4 glicemias ao dia, insulinação com no mínimo 4 picadas ao dia, controle da alimentação, manutenção de exercícios físicos, além de intercorrências do tratamento, difíceis de serem evitadas, como hipoglicemia, tornam a união entre controle da doença e qualidade de vida cada vez mais difícil^{28,29}. A forma mais comum de trabalhar com um grupo de pacientes diabéticos, em uso de insulina, é através de programas de educação multidisciplinares^{6,11}, porém, muitos não cumprem o seu intento³⁰. Apesar de aumentar seu conhecimento, os diabéticos inicialmente controlam suas glicemias com a redução do estresse em relação ao medo da doença e suas complicações²³, no entanto, com o passar do tempo, principalmente pela alta incidência de crises hipoglicêmicas, a sensação de bem estar deteriora, voltando ao antigo ciclo vicioso de estresse e hiperglicemia^{27,28,30}.

Qualidade de vida do diabético pode ser definida como um conjunto de situações subjetivas, que dependem da interação emocional do indivíduo com a doença somática, suas comorbidades e sua personalidade^{15,16,19,22}. Não bastasse tudo isso, o elo entre doença e QV depende do meio ambiente, família, escola, carreira e sociedade. Portanto já se nota o longo e árduo trabalho para conseguir QV em um diabético clinicamente compensado^{29,30}. Diante de tantos fatores coadjuvantes para a má ou a boa qualidade de vida, em pacientes portadores de doença crônica com altos índices de mortalidade, existe necessidade de lançarmos mão de determinadas ferramentas que nos auxiliem na mensuração de algo tão abstrato como qualidade de vida. Em nosso estudo usamos um questionário simples^{1,2}, composto de 13 questões, modificado por nós para ser usado de uma maneira direta por acadêmicos de medicina e por telefone. Obtivemos respostas claras e diretas. Por ser um estudo preliminar pecamos por não tê-lo aplicado no início do programa. Em relação à obtenção de controle associado à QV é necessário analisar as características clínicas de cada um para se estabelecer uma meta de tratamento^{27, 29}. Muitos pacientes sejam eles de natureza depressiva ou muito jovens não toleram um controle estrito no início do programa e tornam-se compulsivos na obtenção de normoglicemias, acarretando episódios hipoglicêmicos. Isto resulta num desestímulo para obtenção de um bom controle glicêmico^{29,30}.

Em nosso estudo, a média de idade foi de 38.4 anos. Uma criança de 6 anos, seu irmão de 11anos e um adolescente de 13 anos preencheram os requisitos exigidos pelo trabalho.É interessante notar que apesar de apresentarem idade baixa em relação ao grupo todo, eles são os mais assíduos. Os jovens apresentam glicemias mais fáceis de serem controladas, devido à importante colaboração familiar. O adolescente obteve um score zero de QV mostrando que a doença não interferiu até então em sua QV . Este também está no projeto desde o início do DOCE, mantendo estreito contato com seus profissionais. Apesar de termos poucos subsídios para julgar, um outro paciente, com idade de 52 anos, também mantém as mesmas características do adolescente, aliada a uma profunda religiosidade. Além

disso, é um esportista há mais de 30 anos. Como vimos, o nosso número de pacientes (N) continua sendo pequeno demais para ser conclusivo, mas, a relação médico paciente, assiduidade ao programa de educação, família, religião e exercícios físicos já começam a ser delineados como coadjuvantes para alcançar a QV no diabetes. Para a manutenção do paciente em programa de controle intensivo²⁴ é necessária empatia entre o profissional médico e o paciente^{7,18}. Neste último temos que contar com sua compreensão do programa aplicado, estrutura psicológica, saúde física e meio ambiente^{23,24}.

No grupo estudado, tivemos 65% de *score* negativo para pacientes femininos, apesar de que 70% das mesmas, principalmente as mais idosas, estão sempre acompanhadas de seus filhos e também por seus maridos e a resposta à pergunta se o diabetes teve influência em seu relacionamento marital quase sempre foi negativa, isto é, nenhuma influência. A pergunta que obteve maior pontuação negativa foi a mais abstrata de todas, relacionando a doença com o futuro (se eu não fosse diabético o meu futuro seria melhor), isto, poderia traduzir, o medo da morte pelas complicações crônicas da doença, pela hipoglicemia, associados à pré-disposição depressiva^{17,20,21}. Assim como 60.8% responderam que teriam maior motivação de vida, se não fossem diabéticos, mostrando novamente o estado depressivo, desencadeado pelo medo do diabetes^{16,20,21,22}. O meio ambiente e seus preconceitos, também contribuíram para má qualidade de vida do grupo, já que 60.8% responderam que se dariam melhor em sua carreira se não tivessem a doença²³.

Observa-se que todos os 23 pacientes ao entrarem no estudo possuíam HbA1c elevada, com melhora, altamente significativa, da média das hemoglobinas após os 2 anos de treinamento ($p=0,00000000$). Portanto, o programa de educação continuada cumpriu o seu intento em relação ao controle do diabetes, como relatado na literatura^{3,4}.

Em relação à QV e complicações crônicas, 45% dos pacientes não apresentavam complicações crônicas detectadas clínica laboratorialmente por exames cardiológicos ou por exame de fundo de olho. Pelo nosso N muito pequeno não obtivemos dados estatísticos, mas, podemos notar que pacientes com idade mais avançada (média 39.1 anos), tempo de doença (média de 14.3 anos), com HbA1c mais elevadas no início e fim do programa foram os que obtiveram maior pontuação para má qualidade de vida. Isto poderia ser explicado pela idade, dificuldade de modificar seus hábitos de vida e desconfiança no futuro^{19,20,21}. Diante dos achados do estudo aprendemos que devemos levar em conta a dissociação entre controle estrito do diabetes com obtenção de hemoglobinas glicosiladas o mais próximo do normal e condição emocional do paciente. Muitas vezes um pouco mais de liberdade, pode contribuir para o entendimento do controle da doença sem que isto prejudique o nosso resultado final que é a normalização da HbA1c²⁵.

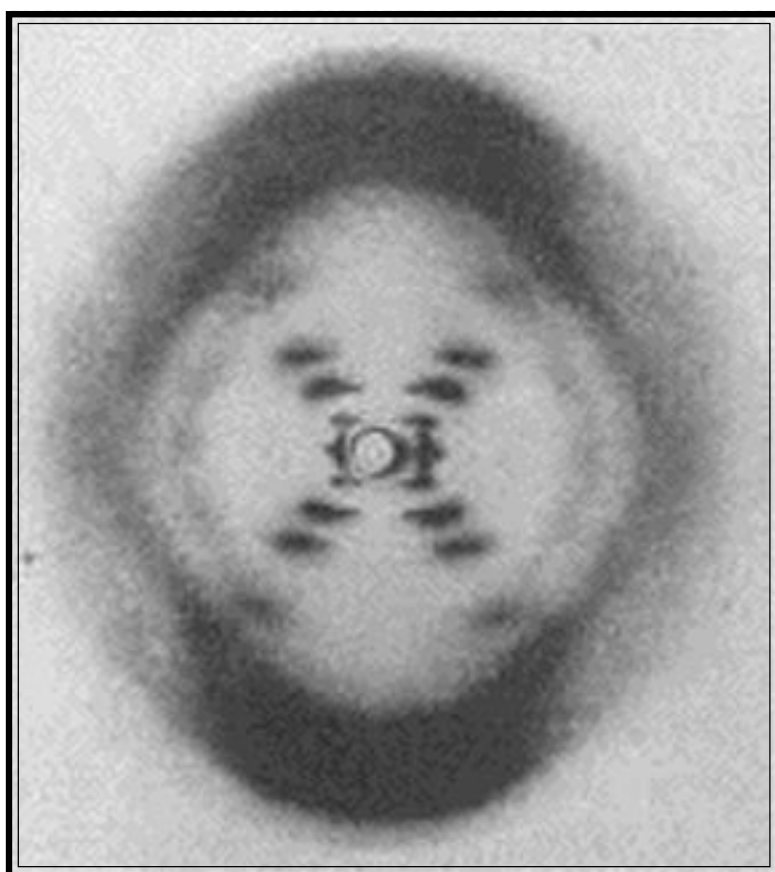
Conclusão

Existem diversos fatores além da doença, complicações crônicas e agudas como a hipoglicemia, que contribuem para a má qualidade de vida do diabético. Neste estudo, apesar de obtermos indiscutível controle do diabetes, este não foi o suficiente para melhorar a qualidade de vida.

Referências Bibliográficas:

- 1- BRADLEY, C. Professor of Health Psychology in the Department of Psychology at the Royal Hollow University of London. **Letter of agreement**, Jan, 2000.
- 2- BRADLEY, C. et al. The Development of an Individualized Questionnaire Measure of Perceived Impact of Diabetes on Quality of Life: the ADDQoL. **Quality of Life Research**, 8: 79-81, 1999.
- 3- THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL 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**, 329-977, 1993.
- 4- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. POSITION STATEMENT: IMPLICATIONS OF THE UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY. **Diabetes Care**, 22 (Supplement 1):S27-S31, 1999.
- 5- TESTA MA et al. Health Economic Benefits and Quality of Life During Improved Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Controlled, Double Blind Trial. **JAMA**, 280:1490-1496, 1998.
- 6- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. POSITION STATEMENT: STANDARDS OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS. **Diabetes Care**, 20 (Supplement 1):S5-S13, 1997.
- 7- COAST-SENIOR EA et al. Management of patients with type 2 diabetes by pharmacist in primary care clinics. **Ann Pharmacother J**, 32(6):636-4, 1998.
- 8- TIGGELAAR JM. Protocols for the Treatment of Essential Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus by Pharmacists in Ambulatory Care Clinics. **Drug Intell Clin Pharm**, 21:521-29, 1987.
- 9- WAGNER EH, et al. Effect of Improved Glycemic Control on Health Care Costs and Utilization. **JAMA**, 285:182-9, 2001.
- 10- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Diabetes 1996 Vital Statistics**, Alexandria, Va: 3,72, 1996.
- 11- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. POSITION STATEMENT: Tests of Glycemia in Diabetes. **Diabetes Care**, 22 (Supplement 1):S77-S79, 1999.
- 12- HARRIS MI. Frequency of Blood Glucose Monitoring in Relation to Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, 24(6):979-982, 2001.
- 13- PITAR, FOTAKOPOULOU O, KIOSSEOGLU G, ZAFIRI M, ROIKOU K, SIMOS G, DIDAGGELOS T, KARAMITSOS. Depression, quality of life and diabetes mellitus. **Hippokratia**, 6 (1):44-47, 2000.
- 14- KAPLAN RM, SALLIS JF & PATTERSON TL. Health and human behavior. New York: McGraw-Hill, 1993.
- 15- COX DJ, GONDER-FREDERICK L & SAUNDERS JT. Diabetes: Clinical Issues and Management. In Sweet JJ, Ranzen-skyRH, Torian SM (eds.) **Handbook of Clinical Psychology in Medical Settings**. New York: Plenum Press, 474-477, 1991.
- 16- RODIN G & VOSHART K. Depression in the medically ill: An overview. **American Journal of Psychiatry**, 143: 696-705, 1986.
- 17- PEYROT M, RUBIN RR. Levels and risk of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. **Diabetes Care**, 20: 585-590, 1997.
- 18- LUSTMAN PJ, GRIFFITH LS, CLOUSE RE. Recognizing and managing depression in patients with diabetes. In AndersonBJ, Rubin RR (eds.) **Practical Psychology for Diabetes Clinicians: How to deal with the Key Behavioral Issues Faced by Patient and Health Care Teams**. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 143-154, 1996.
- 19- MAZZE RS, LUCIDO D, SHAMOON H. Psychological and Social correlates of glycemic control. **Diabetes Care**, 7: 360-366, 1984.

- 20- GAVARD, AJ, LUSTMAN, JP, CLOUSE, ER. Prevalence of Depression in Adults With Diabetes: An epidemiological evaluation. **Diabetes Care**, 16: 1167-1178, 1993.
- 21- LUSTMAN PJ, GRIFFITH LS, GAVARD JA, CLOUSE RE. Depression in adults with diabetes. **Diabetes Care**, 15: 1631-1639, 1992.
- 22- LUSTMAN PJ, CLOUSE RE, CARNEY RM: Depression and the reporting of diabetes symptoms. **International Journal of Psychiatry Medicine**, 18: 295-303, 1998.
- 23- RUBIN RR, PEYROT M. Psychosocial problems in diabetes treatment: impediments to intensive self-care. **Practical Diabetologia**, 13: 8-14, 1994.
- 24- REY M - Use of lispro insulin and quality of life in adolescents on intensive therapy. **Diabetes Educ**, 25(6): 934-41, 1999.
- 25- DAFNE STUDY Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. – **BMJ**, 325(7367): 746, 2002.
- 26- KAHN R Conquering Diabetes A Report of the Congressionally-Established **Diabetes Research Working Group**, 1999.
- 27- GREY M, BOLAND E, DAVIDSON M, TAMBORLANE W Coping skills training for youth with diabetes mellitus has long-lasting effects on metabolic control and quality of life. **J Pediatr**, 137:107-13, 2000.
- 28- ROSE M, FLIEGE H, HILDEBRANDT M, SCHIROP T, KLAPP F. The Network of Psychological Variables in Patients With Diabetes and Their Importance for Quality of Life and Metabolic Control. **Diabetes Care**, 25:35-42, 2002.
- 29- DCCT RESEARCH GROUP: Reliability and validity of a diabetes quality of life measure for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). **Diabetes Care**, 11:725-732, 1988.
- 30- TRENTO M, PASSERA P, TOMALINO M, BAJARDI M, POMERO F, ALLIONE A, et al Group Visits Improve Metabolic Control in Type 2 Diabetes A 2-year follow-up. **Diabetes Care**, 24:995-1000, 2001.



Primeira foto do DNA realizada pela Cientista Rosalind Franklin mostrando a dupla hélice
www.mun.ca/biology

RELATO DE CASO

MUTAÇÃO NO GENE PIT-1 E RESPOSTA AO TRATAMENTO COM GH EM DOSE BAIXA

ADRIANE MARIA RODRIGUES¹

DANIELE CRISTINA TOKARS ZANINELLI¹

LUDIMYLA HENRIQUES FERNANDES MEISTER¹

Unitermos: hipopituitarismo, deficiência de GH, nanismo hipofisário, Pit-1, reposição com GH em dose baixa.

Key Words: hypopituitarism, GH deficiency, Pit-1, low-dose GH replacement therapy

Resumo

O fator de transcrição pituitária-específico Pit-1/POU1F1/GHF-1 é responsável pela proliferação celular e expressão hormonal dos somatotrófos e lactotrófos (interagindo com o promotor de seus genes) bem como a regulação da expressão do gene TSH β . As mutações do gene Pit-1 levam à deficiência completa de GH e PRL e graus variados de deficiência de TSH. Estas mutações podem estar associadas à hipoplasia da hipófise, dependendo da funcionalidade da proteína mutada. Nós descrevemos um caso de uma mulher de 44 anos de idade, apresentando baixa estatura e hipotireoidismo. O déficit de crescimento era evidente desde a primeira infância, mas o hipotireoidismo só foi reconhecido na adolescência. Ela apresentava níveis quase indetectáveis de GH e PRL e um TSH inapropriadamente baixo para os níveis de T3 e T4, sendo o restante da avaliação hipofisária normal. A ressonância nuclear magnética revelou uma hipófise hipoplásica. A amplificação do DNA genômico e o sequenciamento subsequente (PCR) do 5° e 6° éxons do gene Pit-1 (*hot spot*) permitiram a identificação de uma mutação pontual, mudando o aminoácido 271 de arginina para triptofano (R271W). Tal mutação é a mais freqüentemente descrita na literatura, mas é a primeira descrição de uma mutação no gene Pit-1 no Brasil. Muitas crianças com deficiência completa de GH e com deficiência hipofisária combinada podem não ter sido diagnosticadas, uma vez que a função tireoidiana pode ser mantida por certo tempo e nem sempre é dosada a prolactina, respectivamente. Os efeitos do tratamento desta paciente com GH em baixas doses são também relatados.

Abstract

The pituitary-specific transcription factor Pit-1/GHF-1 is responsible for pituitary development (cellular proliferation) and hormone expression of GH and PRL producing cells (interacting with the promoter of their genes) as well as the regulation of the TSH β gene by TRH and cAMP. Pit-1 gene mutations result in complete GH and PRL deficiencies and variable degrees of TSH deficiency. These mutations can be associated with hypoplastic pituitary glands, depending on the functionality of the mutated protein. Pit-1 mutations may represent a common cause of combined pituitary hormone deficiency (CPHD). We describe a case of a 44-year-old woman presenting with growth failure and hypothyroidism. Growth failure was noted from early infancy but hypothyroidism was only apparent from adolescence. She had almost undetectable GH and PRL levels and an inappropriate low TSH for very low levels of T3 and T4, while the remaining pituitary evaluation was normal. The pituitary gland was hypoplastic at magnetic resonance examination. Amplification of genomic DNA and subsequent sequencing (PCR) of the fifth and sixth exons of the Pit-1 gene ("hot spot") allowed identification of a point mutation that changed amino acid 271 from Arg to Trp. This is the most frequently described mutation in pit-1 gene but it

was the first description in Brazil. The diagnosis may have been overlooked in some children with complete GH deficiency and CPHD, once thyrotroph function may be maintained for a while and prolactin is not always measured, respectively. The effects of low dose GH therapy in this patient are also described.

Introdução

O fator de transcrição Pit-1 (nomenclatura oficial POU1F1, também conhecido como GHF-1), específico da adenohipófise, regula a expressão dos genes da prolactina (PRL), do hormônio de crescimento (GH) e da subunidade β do hormônio estimulante da tireóide (TSH β). O Pit-1 é essencial para o desenvolvimento e proliferação celular dos lactotrófos e somatotrófos^{1,5}, bem como para a produção hormonal destas células, sendo seu gene expresso antes dos genes da PRL e do GH durante a embriogênese². Nos tireotrófos, a expressão do gene TSH β precede a expressão do gene Pit-1. Nestas células, o Pit-1 é importante para a regulação hormonal do gene TSH β pelo AMPc - via da proteína-quinase A, e pelo TRH - via da proteína-quinase C^{6,7}, mas não é limitante para a expressão célula-específica deste gene nos tireotrófos⁸. Além do mais, uma variante tireotrófo-específica do Pit-1 (Pit-1 T) é necessária para a estimulação da região promotora do TSH β ⁹. O Pit-1 interage com vários outros genes e fatores de transcrição como o gene do receptor de dopamina D2¹⁰, o receptor de estrogênio¹¹, o receptor de glicocorticóides¹², o Oct-1¹³ e família ETS de fatores de transcrição¹⁴ na regulação do gene da PRL; o fator Zn-15¹⁵, os genes do receptor do GHRH¹⁶ e do receptor da somatostatina^{17,18} na regulação do gene do GH; e o receptor do ácido retinóico na indução do gene Pit-1 pelo ácido retinóico^{15,19}. Recentemente, descobriu-se que o Pit-1 é sintetizado na placenta de ratas (Pit-1 b) e está envolvido na regulação da expressão gênica do hormônio lactogênico placentário por estrogênio e dopamina²⁰.

O Pit-1 é um membro da família POU (acrônimo para Pit-1, Oct-1 e Oct-2, e Unc-86) de fatores de transcrição, que pertence à superfamília das proteínas *helix-turn-helix* e tem um papel fundamental no desenvolvimento dos mamíferos^{2,3}.

A importância do Pit-1 como regulador do desenvolvimento da adenohipófise foi demonstrada pelo reconhecimento das mutações espontâneas do gene Pit-1 nos camundongos anões *Snell e Jackson*. Nestes roedores a expressão do gene Pit-1 é baixa ou indetectável, com ausência de expressão dos genes GH, PRL e TSH β . Não ocorre a proliferação dos lactotrófos, somatotrófos e tireotrófos, tendo como resultado a hipoplasia hipofisária²¹.

Recentemente foram descobertos outros fatores de transcrição envolvidos no desenvolvimento das linhagens tireo-somato-lactotróficas, como o profeta do Pit-1, o Prop-1, cuja mutação é a causa do nanismo do camundongo *Ames*. O Prop-1 é expresso na hipófise em desenvolvimento antes da expressão do Pit-1, ligando-se precocemente ao *enhancer* do gene Pit-1 para regular sua expressão^{22,23}.

¹ - Unidade de Neuroendocrinologia do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da UFPR (SEMPR).

E-mail: adrianerodrigues@uol.com.br

Em humanos, o gene Pit-1 se localiza no cromossomo 3 e apresenta 6 éxons e 5 introns^{24,25}. A proteína Pit-1 contém 291 aminoácidos e apresenta três domínios principais: a região carboxi-terminal chamada de POU-homeo com 3 α hélices, o domínio adjacente chamado de POU-específico com 4 α hélices que se ligam ao DNA e o domínio amino-terminal que está envolvido na transativação^{3,4,5}. Mutações em humanos tem sido descritas desde 1992, levando a uma síndrome de deficiência combinada de hormônios hipofisários, incluindo nanismo devido à deficiência completa de GH, deficiência de prolactina e graus variáveis de hipotireoidismo central^{26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41}.

Mutações no gene Prop-1 foram recentemente descritas, levando à deficiência de gonadotrofinas além das deficiências de GH, PRL e TSH^{42,43}. O gene Prop-1 parece ser o gene candidato principal para a deficiência combinada de hormônios hipofisários, uma vez que metade dos indivíduos afetados apresentava mutação neste gene⁴³.

Por outro lado, a tumorigênese hipofisária não parece estar associada a alterações da expressão do gene Pit-1¹⁷ ou do Prop-1⁴⁴.

Apresentação do caso

Paciente do sexo feminino, 44 anos, branca, nascida de parto normal, domiciliar e gestação a termo, filha de pais consanguíneos e a única afetada dos 12 filhos do casal. Apresentou falência de crescimento severa iniciando logo após o nascimento, com maior déficit de estatura que de peso. O desenvolvimento neuro-psicomotor e o aprendizado foram normais. A menarca ocorreu aos 13 anos de idade, apresentando ciclos menstruais subsequentes irregulares. Aos 16 anos de idade foi feito o diagnóstico clínico e laboratorial de hipotireoidismo. Iniciou o tratamento com L-tiroxina, mas o seu uso foi irregular.

Em 1996, com 38 anos de idade, foi levantada a suspeita de deficiência de Pit-1. Queixava-se de choro fácil, desânimo, falta de energia/prazer e ganho de peso. Apresentava estatura de 119 cm, peso de 52 kg, IMC = 36,7 kg/m², PA = 120/70 mmHg, pulso = 64 bat/min, pele e cabelos secos e distribuição central da gordura. Os exames de rotina revelaram hipercolesterolemia (colesterol total = 385 mg/dl, LDL-colesterol = 274 mg/dl), sem outras alterações bioquímicas ou hematológicas significativas. As dosagens hormonais revelaram hipotireoidismo central não compensado (TSH = 1,96 μ U/ml; T4 total = 0,12 μ g/dl; T3 total = 14,07 ng/dl), deficiência de GH e prolactina (GH com hipoglicemia insulínica < 0,1 ng/ml, prolactina com TRH < 0,5 ng/ml). A ecografia pélvica mostrou útero e ovários normais, compatíveis com a fase reprodutiva.

O percentual de gordura (DEXA) foi de 51 % e a densitometria óssea revelou osteopenia em colo de fêmur (T = -1,7) e densidade normal em coluna (T = -0,9). A ressonância nuclear magnética encefálica demonstrou uma hipófise hipoplásica. A análise genômica do gene Pit-1 foi realizada através da amplificação por PCR dos éxons 5 e 6 e sequenciamento subsequente. Uma mutação no códon 271, éxon 6, trocando C por T foi encontrada em um dos alelos do Pit-1, alterando o aminoácido arginina para triptofano (R271W).

Em novembro de 1999, a paciente iniciou reposição com GH, participando de um protocolo de estudo de GH em dose baixa. A dose inicial foi de 0,18 mg/dia (0,56 U/dia). Apresentou edema de membros inferiores como efeito colateral, apesar da dose baixa. A dose foi então reduzida para 0,09 mg/dia (0,28 U/dia), aumentando-se gradativamente até 0,4 mg/dia (1,2 U/dia) num período de 2 anos. Não houve melhora do perfil psicológico com o tratamento, mesmo com o aumento progressivo da dose. A avaliação com 3 anos de tratamento mostrou normalização dos níveis de IGF-1 (de 0,09 U/ml para 0,65 U/ml; VR: 0,45-2,2 U/ml) bem como dos

níveis de colesterol total (de 247 mg/dl para 177 mg/dl) e LDL-colesterol (de 183 mg/dl para 118 mg/dl). Houve diminuição dos triglicerídios (de 139 mg/dl para 71 mg/dl) e aumento do HDL-colesterol (de 36 mg/dl para 44 mg/dl). Os níveis glicêmicos não se alteraram. A densitometria óssea evidenciou melhora significativa tanto em colo de fêmur (densidade de 0,772 g/cm² para 0,911 g/cm²; índice T de -1,7 para -0,6) quanto em coluna lombar L2-L4 (densidade de 1,087 g/cm² para 1,226 g/cm²; índice T de -0,9 para +0,2). Houve melhora da composição corporal, com diminuição da gordura corporal e aumento da massa magra (percentual de gordura de 55,0% para 43,8%; gordura de 27,598 kg para 20,838 kg; massa magra de 22,618 kg para 26,770 kg). A ecocardiografia mostrou aumento da massa de ventrículo esquerdo (de 74 g/m² para 86 g/m²), sem alteração da fração de ejeção.

Discussão

Nós descrevemos o caso de uma mulher com uma mutação pontual no códon 271, éxon 6, em um dos alelos do gene Pit-1, sendo a mutação mais frequentemente descrita na literatura mas que até então, não tinha sido descrita no Brasil³⁹. Posteriormente, foi descrita a mesma mutação (R271W) numa outra paciente brasileira⁴¹. A mutação R271W do Pit-1 já foi descrita em vários pacientes não relacionados, de origens étnicas diferentes. Estes pacientes apresentam graus variados de deficiência combinada de hormônios hipofisários. Todos têm deficiência de GH. Eles também apresentam hipotireoidismo central; entretanto, enquanto que os mais velhos têm deficiência completa de TSH, os mais novos apresentam níveis detectáveis de TSH com alguma resposta ao TRH (geralmente atrasada). Os mais novos também apresentam hipófises de tamanho normal à RNM, enquanto que os mais velhos têm glândulas hipoplásicas. O Pit-1 parece ser responsável pela sobrevivência das células da hipófise anterior e a sua deficiência pode levar à hipoplasia da glândula com o passar do tempo. A ausência de tireotrófos numa fase mais tardia também explica as diferentes respostas ao TRH observadas nestes pacientes. No período neonatal, quando os tireotrófos estão presentes mas não sob regulação normal, eles podem secretar quantidades normais de TSH basal, mas não respondem apropriadamente aos estímulos provocativos. Mais tarde, quando os tireotrófos tiverem atrofiado, a resposta do TSH é deficiente. A paciente por nós descrita foi investigada com a idade de 38 anos e apresentava hipoplasia de hipófise e ausência de resposta ao TRH, compatíveis com o tempo de evolução da deficiência. Na maioria dos casos a mutação é esporádica, acometendo um dos alelos do gene. O Pit-1 mutante com a mutação R271W se liga normalmente ao DNA, pois a mutação se encontra fora das regiões helicoidais do domínio POU-homeo responsáveis pela ligação ao DNA. Entretanto, ocorre diminuição da transativação dos promotores do GH, da PRL e do TSH β , levando à deficiência de GH e de PRL e à alteração da secreção de TSH. A proteína mutante funciona como inibidor dominante da transcrição por formar dímeros com a proteína *wild-type*, resultando em combinações que não ativam a transcrição. Desta forma, a expressão de um alelo é suficiente para bloquear a ação normal do Pit-1 na hipófise. Na paciente descrita, apesar da consangüinidade dos pais, a mutação era monoalélica e seus pais e 11 irmãos eram saudáveis, sugerindo uma mutação esporádica. Mais duas mutações esporádicas do gene Pit-1 foram descritas: a substituição do aminoácido lisina pelo ácido glutâmico no códon 216 (K216E) e da prolina pela leucina no códon 24 (P24L). Outras mutações

são herdadas, a maioria de forma autossômica recessiva, incluindo as alterações de fenilalanina para cisteína no códon 135 (F135C), de arginina para glutamina no códon 143 (R143Q), de alanina para prolina no códon 158 (A158P), de arginina para um stop codon no códon 172 (R172X), de glutamato para um stop codon no códon 250 (E250X) e de triptofano para cisteína no códon 261 (W261C).

A mutação R271W é a mais frequentemente encontrada, já tendo sido descrita em pelo menos 6 casos na literatura mundial. As mutações do Pit-1 podem representar uma forma comum de deficiência combinada de hormônios hipofisários, frequentemente não reconhecidas. Muitas vezes não é realizada a dosagem de prolactina e nem sempre o hipotireoidismo é evidente, sendo feito o diagnóstico de nanismo hipofisário. O estudo molecular do gene Pit-1, concentrando-se no códon 271 (*hot spot*), poderá elucidar muitos casos de deficiência hipofisária combinada. O tratamento com GH, apesar da dose baixa, foi capaz de normalizar vários parâmetros alterados na deficiência de GH, como o perfil lipídico, a massa óssea e a massa ventricular esquerda. Esses efeitos têm sido relatados na literatura, porém as doses usadas são mais altas^{47,48,49,50,51}. Recentemente se demonstrou que doses baixas de GH podem ter efeitos benéficos semelhantes a doses convencionais sobre a composição corporal, o perfil lipídico e a massa óssea, com menos efeitos colaterais, especialmente em homens^{52,53,54}. Há uma ótima resposta de crescimento à reposição de GH em crianças com deficiência de Pit-1, sugerindo uma boa sensibilidade ao GH^{37,55}. Talvez isso possa explicar os efeitos colaterais com uma dose tão baixa nessa paciente. Não houve melhora do bem-estar psicológico com o tratamento, o que geralmente ocorre na maioria dos pacientes tratados com GH⁵⁶. Não se sabe se isto ocorreu devido à baixa dosagem de GH ou a características próprias da paciente. Em conclusão, o tratamento com GH em baixas doses pode ser uma opção efetiva e mais barata para pacientes adultos com deficiência de GH.

Recebido em 13/01/2003

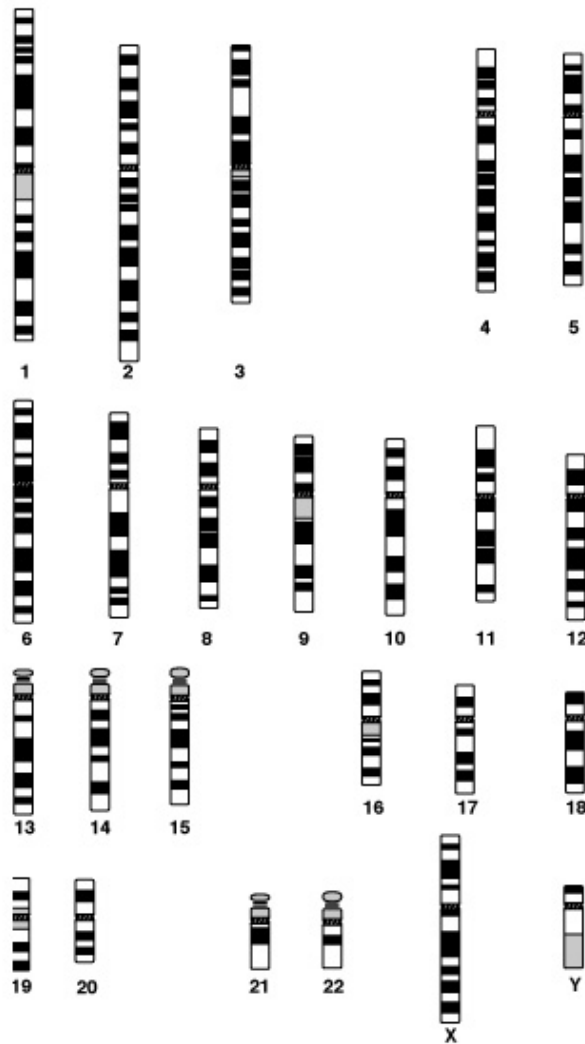
Aceito em 17/02/2003

Referências Bibliográficas:

- THEILL, L.E.; KARIN, M. Transcriptional Control of GH Expression and Anterior Pituitary Development. **Endocr Rev**, 14:670-89, 1993.
- MANGALAM, H.J.; ALBERT, V.R.; INGRAHAM, H.A.; KAPILOFF, M.; WILSON, L.; NELSON, C.; ELSHOLTZ, H.; ROSENFELD, M.G. A pituitary POU domain protein, PIT-1, activates both growth hormone and prolactin promoters transcriptionally. **Genes Dev**, 3:946-58, 1989.
- COHEN, L.E.; WONDISFORD, F.E.; RADOVICK, S. Role of Pit-1 in the Gene Expression of Growth Hormone, Prolactin, and Thyrotropin. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 25:523-40, 1996.
- PFÄFFLE, R.W.; PARKS, J.S.; BROWN, M.R.; HEIMANN, G. Pit-1 and Pituitary Function. **J Pediatr Endocrinol**, 6:229-33, 1993.
- PARKS, J.S.; PFÄFFLE, R.W.; BROWN, M.R.; ABDUL-LATIF, H.; MEACHAM, L.R. Growth Hormone Deficiency. In: Weintraub BD (ed). *Molecular Endocrinology: Basic Concepts and Clinical Correlations*. Raven Press, New York, p 473-90, 1995.
- STEINFELDER, H.J.; HAUSER, P.; NAKAYAMA, Y.; RADOVICK, S.; MCCLASKEY, J. H.; TAYLOR, T.; WEINTRAUB, B.D.; WONDISFORD, F.E. Thyrotropin-releasing hormone regulation of human TSHb expression: Role of a Pituitary-specific Transcription Factor (Pit-1/GHF-1) and potential interaction with a thyroid hormone-inhibitory element. **Proc Natl Acad Sci USA**, 88:3130-4, 1991.
- STEINFELDER, H.J.; RADOVICK, S.; MROCZYNSKI, M.A.; HAUSER, P.; MCCLASKEY, J.H.; WEINTRAUB, B.D.; WONDISFORD, F.E. Role of a Pituitary-specific Transcription Factor (Pit-1/GHF-1) or a Closely Related Protein in cAMP Regulation of Human Thyrotropin-b Subunit Gene Expression. **J Clin Invest**, 89:409-19, 1992.
- GORDON, D.F.; HAUGEN, B.R.; SARAPURA, V.D.; NELSON, A.R.; WOOD, W.M.; RIDGWAY, E.C. Analysis of Pit-1 in regulating TSHb promoter activity in thyrotropes. **Mol Cell Endocrinol**, 96:75-84, 1993.
- HAUGEN, B.R.; WOOD, W.M.; GORDON, D.F.; RIDGWAY, E.C. A thyrotrope-specific variant of Pit-1 transactivates the thyrotropin b promoter. **J Biol Chem**, 268:20818-24, 1993.
- LEW, A.M.; ELSHOLTZ, H.P. A dopamine-responsive domain in the N-terminal sequence of Pit-1. Transcriptional inhibition in endocrine cell types. **J Biol Chem**, 270:7156-60, 1995.
- YING, C.; LIN, D.H.; SARKAR, D.K.; CHEN, T.T. Interaction between estrogen receptor and Pit-1 protein is influenced by estrogen in pituitary cells. **J Steroid Biochem Mol Biol**, 68:145-52, 1999.
- NALDA, A.M.; MARTIAL, J.A.; MULLER, M. The glucocorticoid receptor inhibits the human prolactin gene expression by interference with Pit-1 activity. **Mol Cell Endocrinol**, 134:129-37, 1997.
- DIAMOND, S.E.; CHIONO, M.; GUTERREZ HARTMANN, A. Reconstitution of the protein kinase A response of the rat prolactin promoter: differential effects of distinct Pit-1 isoforms and functional interaction with Oct-1. **Mol Endocrinol**, 13:228-38, 1999.
- DAY, R.N.; LIU, J.; SUNDMARK, V.; KAWECKI, M.; BERRY, D.; ELSHOLTZ, H.P. Selective inhibition of prolactin gene transcription by the ETS-2 repressor factor. **J Biol Chem**, 273:31909-15, 1998.
- RADOVICK, S.; COHEN, L.E.; WONDISFORD, F.E. The molecular basis of hypopituitarism. **Horm Res**, 49(Suppl 1):30-6, 1998.
- IGUCHI, G.; OKIMURA, Y.; TAKAHASHI, T.; MIZUNO, I.; FUMOTO, M.; TAKAHASHI, Y.; KAJI, H.; ABE, H.; CHIHARA, K. Cloning and characterization of the 5'-flanking region of the human growth hormone-releasing hormone receptor gene. **J Biol Chem**, 274:12108-14, 1999.
- PELLEGRINI BOUILLER, I.; MORANGE RAMOS, I.; BARLIER, A.; GUNZ, G.; ENJALBERT, A.; JAQUET, P. Pit-1 gene expression in human pituitary adenomas. **Horm Res**, 47:251-8, 1997.
- BAUMEISTER, H.; MEYERHOF, W. Involvement of a Pit-1 binding site in the regulation of the rat somatostatin receptor 1 gene expression. **Ann N Y Acad Sci**, 865:390-392, 1998.
- COHEN, L.E.; ZANGER, K.; BRUE, T.; WONDISFORD, F.E.; RADOVICK, S. Defective retinoic acid regulation of the Pit-1 gene enhancer: a novel mechanism of combined pituitary hormone deficiency. **Mol Endocrinol**, 13:476-84, 1999.
- LEE, C.K.; KANG, H.S.; LEE, B.J.; KANG, H.M.; CHOI, W.S.; KANG, S.G. Effects of dopamine and estrogen on the regulation of Pit-1 alpha, Pit-1 beta, and PL-II gene expression in the rat placenta. **Mol Cells**, 8:205-11, 1998.
- LI, S.; CRENSHAW, E.B. 3RD; RAWSON, E. J.; SIMMONS, D. M.; SWANSON, L.W.; ROSENFELD, M.G. Dwarf locus mutants lacking three pituitary cell types result from mutations in the POU-domain gene Pit-1. **Nature**, 347:528-33, 1990.
- SORNSON, M.W.; WU, W.; DASEN, J.S.; FLYNN, S.E.; NORMAN, D.J.; O'CONNELL, S.M.; GUKOVSKY, I.; CARRIÈRE, C.; RYAN, A.K.; MILLER, A.P.; ZUO, L.; GLEIBERMAN, A.S.; ANDERSEN, B.; BEAMER, W.G.; ROSENFELD, M.G. Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism. **Nature**, 384:327-33, 1996.

- 23- PARKS, J.S.; ADESS, M.E.; BROWN, M.R. Genes regulating hypothalamic and pituitary development. **Acta Paediatr Suppl**, 423:28-32, 1997.
- 24- OHTA, K.; NOBUKUNI, Y.; MITSUBUCHI, H.; OHTA, T.; TOHMA, T.; JINNO, Y.; ENDO, F.; MATSUDA, I. Characterization of the gene encoding human pituitary-specific transcription factor, Pit-1. **Gene**, 122:387-8, 1992.
- 25- RASKIN, S.; COGAN, J.D.; SUMMAR, M.L.; MORENO, A.; KRISHNAMANI, M.R.S.; PHILLIPS III, J.A. Genetic mapping of the human pituitary-specific transcriptional factor gene and its analysis in familial panhypopituitary dwarfism. **Hum Genet**, 98:703-5, 1996.
- 26- TATSUMI, K.; MIYAI, K.; NOTOMI, T.; KAIBE, K.; AMINO, N.; MIZUNO, Y.; KOHNO, H. Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the PIT-1 gene. **Nat Genet**, 1:56-8, 1992.
- 27- PFÄFFLE, R.W.; DIMATTIA, G.E.; PARKS, J.S.; BROWN, M.R.; WIT, J.M.; JANSEN, M.; VAN DER NAT, H.; VAN DEN BRANDE, J.L.; ROSENFELD, M.G.; INGRAHAM, H.A. Mutation of the POU-specific domain of Pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. **Science**, 257:1118-21, 1992.
- 28- RADOVICK, S.; NATIONS, M.; DU, Y.; BERG, L.A.; WEINTRAUB, B.D.; WONDISFORD, F.E. A mutation in the POU-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. **Science**, 257:1115-8, 1992.
- 29- OHTA, K.; NOBUKUNI, Y.; MITSUBUCHI, H.; FUJIMOTO, S.; MATSUO, N.; INAGAKI, H.; ENDO, F.; MATSUDA, I. Mutations in the Pit-1 Gene in Children with Combined Pituitary Hormone Deficiency. *Biochem Biophys Res Commun*, 189:851-5, 1992.
- 30- OKAMOTO, N.; WADA, Y.; IDA, S.; KOGA, R.; OZONO, K.; CHIYO, H.; HAYASHI, A.; TATSUMI, K. Monoallelic expression of normal mRNA in the Pit-1 mutation heterozygotes with normal phenotype and biallelic expression in the abnormal phenotype. **Hum Mol Genet**, 3:1565-8, 1994.
- 31- COHEN, L.E.; WONDISFORD, F.E.; RADOVICK, S. A novel mutation in the phosphorylation consensus sequence of the Pit-1 gene in a patient with dysregulation of prolactin and thyrotropin secretion [abstract 6]. *Endocrine Society, Program and Abstracts, 76 th annual meeting, Anaheim, CA, p 202, 1994.*
- 32- COHEN, L.E.; WONDISFORD, F.E.; SALVATONI, A.; MAGHNIE, M.; BRUCKER-DAVIS, F.; WEINTRAUB, B.D.; RADOVICK, S.A. "Hot Spot" in the Pit-1 Gene Responsible for Combined Pituitary Hormone Deficiency: Clinical and Molecular Correlates. **J Clin Endocrinol Metab**, 80:679-84, 1995.
- 33- IRIE, Y.; TATSUMI, K.; KUSUDA, S.; KAWAWAKI, H.; BOYAGES, S. C.; NOSE, O.; ICHIBA, Y.; KATSUMATA, N.; AMINO, N. Screening for PIT-1 abnormality by PCR direct sequencing method. **Thyroid**, 5: 207-11, 1995.
- 34- IRIE, Y.; TATSUMI, K.; OGAWA, M.; KAMIJO, T.; PREEYASOMBAT, C.; SUPRASONGSIN, C.; AMINO, N. A novel E250X mutation of the Pit-1 gene in a patient with combined pituitary hormone deficiency. **J Endocrinol**, 42:351-4, 1995.
- 35- DE ZEGHER, F.; PERNASETTI, F.; VANHOLE, C.; DEVLIEGER, H.; VAN DEN BERGHE, G.; MARTIAL, J.A. The Prenatal Role of Thyroid Hormone Evidenced by Fetomaternal Pit-1 Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 80:3127-30, 1995.
- 36- PELLEGRINI-BOUILLER, I.; BÉLICAR, P.; BARLIER, A.; GUNZ, G.; CHARVET, J.P.; JAQUET, P.; BRUE, T.; VIALLETES, B.; ENJALBERT, A. A New Mutation of the Gene Encoding the Transcription Factor Pit-1 is Responsible for Combined Pituitary Hormone Deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, 81:2790-6, 1996.
- 37- AARSKOG, D.; EIKEN, H.G.; BJERKNES, R.; MYKING, O.L. Pituitary dwarfism in the R271W Pit-1 gene mutation. **Eur J Pediatr**, 156(11):829-34, 1997.
- 38- BROWN, M.R.; PARKS, J.S.; ADESS, M.E.; RICH, B.H.; ROSENTHAL, I.M.; VOSS, T. C.; VANDERHEYDEN, T.C.; HURLEY, D.L. Central hypothyroidism reveals compound heterozygous mutations in the Pit-1 gene. **Horm Res**, 49:98-102, 1998.
- 39- RODRIGUES MARTINELLI, A. M.; BRAGA, M.; DE LACERDA, L.; RASKIN, S.; GRAF, H. Description of a Brazilian Patient Bearing the R271W Pit-1 Gene Mutation. **Thyroid**, 8:299-304, 1998.
- 40- PERNASETTI, F.; MILNER, R.D.; AL ASHWAL, A.A.; DE ZEGHER, F.; CHAVEZ, V.M.; MULLER, M.; MARTIAL, J.A. Pro239Ser: A Novel Recessive Mutation of the Pit-1 Gene in Seven Middle Eastern Children with Growth Hormone, Prolactin, and Thyrotropin Deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, 83:2079-83, 1998.
- 41- ARNHOLD, I.J.; NERY, M.; BROWN, M.R.; VOSS, T.C.; VANDERHEYDEN, T.C.; ADESS, M.E.; HURLEY, D.L.; WAJCHENBERG, B.L.; PARKS, J.S. Clinical and Molecular Characterization of a Brazilian Patient with Pit-1 Deficiency. **J Pediatr Endocrinol Metab**, 11:623-30, 1998.
- 42- ROSENBLOOM, A.L.; ALMONTE, A.S.; BROWN, M.R.; FISHER, D.A.; BAUMBACH, L.; PARKS, J.S. Clinical and Biochemical Phenotype of Familial Anterior Hypopituitarism from Mutation of the PROP-1 Gene. **J Clin Endocrinol Metab**, 84:50-7, 1999.
- 43- DELADOËY, J.; FLÜCK, C.; BÜYÜKGEBİZ, A.; KUHLMANN, B.V.; EBLÉ, A.; HINDMARSH, P.C.; WU, W.; MULLIS, P.E. "Hot Spot" in the PROP1 Gene Responsible for Combined Pituitary Hormone Deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, 84:1645-50, 1999.
- 44- NAKAMURA, Y.; USUI, T.; MIZUTA, H.; MURABE, H.; MURO, S.; SUDA, M.; TANAKA, K.; TANAKA, I.; SHIMATSU, A.; NAKAO, K. Characterization of Prophet of Pit-1 gene expression in normal pituitary and pituitary adenomas in humans. **J Clin Endocrinol Metab**, 84:1414-9, 1999.
- 45- LIN, S. C.; LI, S.; DROLET, D.W.; ROSENFELD, M.G. Pituitary ontogeny of the Snell dwarf mouse reveals Pit-1-independent and Pit-1-dependent origins of the thyrotrope. **Development**, 120:515-22, 1994.
- 46- STEINFELDER, H.J.; RADOVICK, S.; WONDISFORD, F.E. Hormonal regulation of the thyrotropin beta-subunit gene by phosphorylation of the pituitary-specific transcription factor Pit-1. **Proc Natl Acad Sci USA**, 89:5942-5, 1992.
- 47- RUSSELL-JONES, D.L.; WATTS, G.F.; WEISSBERGER, A.; NAOUMOVA, R.; MYERS, J.; THOMPSON, G.R.; SÖNKSEN, P.H. The effect of growth hormone replacement on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins and cholesterol precursors in adult growth hormone deficient patients. **Clin Endocrinol**, 41:345-50, 1994.
- 48- JOHANNSSON, G.; OSCARSSON, J.; ROSÉN, T.; WIKLUND, O.; OLSSON, G.; WILHELMSEN L.; BENGTSSON, B.A. Effects of 1 year of growth hormone therapy on serum lipoprotein levels in growth hormone-deficient adults. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 15:2142-50, 1995.
- 49- BAUM, H.B.; BILLER, B.M.; FINKELSTEIN, J.S.; CANNISTRARO, K.B.; OPPENHEIN, D. S.; SCHOENFELD, D.A.; MICHEL, T.H.; WITTINK, H.; KLIBANSKI, A. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset of growth hormone deficiency. A randomized, placebo-controlled trial. **Ann Intern Med**, 125:883-90, 1996.
- 50- JOHANNSSON, G.; ROSEN, T.; BOSAEUS, I.; SJOSTROM, L.; BENGTSSON, B.A. Two years of growth hormone (GH) treatment increases bone mineral content and density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, 81:2865-73, 1996.

- 51- OHANSSON, G.; BENGTSSON, B.A.; ANDERSSON, B.; ISGAARD, J.; CAIDAH, K. Long term cardiovascular effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. Preliminary data in a small group of patients. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 45:305-14, 1996.
- 52- KEHELY, A.; BATES, P.C.; FREW, P.; BIRKETT, M.; BLUM, W.F.; MAMESSIER, P.; EZZAT, S.; HO, K.K.; LOMBARDI, G.; LUGER, A.; MAREK, J.; RUSSELL-JONES, D.; SONKSEN, P.; ATTANASIO, A.F. Short-term safety and efficacy of human GH replacement therapy in 595 adults with GH deficiency: a comparison of two dosage algorithms. **J Clin Endocrinol Metab**, 87(5):1974-9, 2002.
- 53- MURRAY, R.D.; WIERINGA, G.E.; LISSETT, C.A.; DARZY, K.H.; SMETHURST, L.E.; SHALET, S.M. Low-dose GH replacement improves the adverse lipid profile associated with the adult GH deficiency syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 56(4):525-32, 2002.
- 54- ABRAHAMSEN, B.; HANGAARD, J.; HORN, H.C.; HANSEN, T.B.; GREGERSEN, G.; HANSEN-NORD, M.; VAHL, N.; JUNKER, P.; ANDERSEN, M.; HAGEN, C. Evaluation of the optimum dose of growth hormone (GH) for restoring bone mass in adult-onset GH deficiency: results from two 12-month randomized studies. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 57(2):273-81, 2002.
- 55- FRISCH, H.; KIM, C.; HAUSLER, G.; PFAFFLE, R. Frisch H, Kim C, Hausler G, Pfaffle R. Combined pituitary hormone deficiency and pituitary hypoplasia due to a mutation of the Pit-1 gene. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 52(5):661-5, 2000.
- 56- GIBNEY, J.; WALLACE, J. D.; SPINKS, T.; SCHNORR, L.; RANICAR, A.; CUNEO, R.C.; LOCKHART, S.; BURNAND, K.G.; SALOMON, F.; SONKSEN, P.H.; RUSSELL-JONES, D. The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. **J Clin Endocrinol Metab**, 84(8):2596-602, 1999.



MAPACITOGÉNÉTICO

Fonte: National Human Genome Research Institute

ARTIGO ORIGINAL

PREVALÊNCIA DE *DIABETES MELLITUS* TIPO 1 EM PRÉ-ESCOLARES E ESCOLARES COM IDADE INFERIOR A 15 ANOS NO MUNICÍPIO DE MARINGÁ – PR.

WILSON EIK FILHO¹
ANA PAULA S. GUILHERME¹
JULIANA PAULA BAGATIN¹
VALDINEI BATISTA DE SOUZA¹
MIRIAN HIDEKO TAKAHASHI¹

Unitermos: Diabetes Mellitus tipo 1; Diabetes Mellitus Insulino-Dependente; Prevalência de Diabetes Mellitus tipo 1
Key words: Type 1 Diabetes Mellitus; Insulin-Dependent Diabetes Mellitus; Prevalence of Diabetes Mellitus

Resumo

O *Diabetes Mellitus* (DM) é uma doença etiológica e clinicamente heterogênea, que apresenta hiperglicemia e um distúrbio do metabolismo de hidratos de carbono, proteínas e gorduras, devido a uma deficiência da secreção ou ação insulínica. Pode ocasionar alterações metabólicas e complicações vasculares crônicas, sendo considerada a doença endócrino-metabólica mais freqüente na infância e adolescência. A tendência mundial de aumento da freqüência do *Diabetes Mellitus* tipo 1 (DM tipo 1) vem sendo confirmada em vários estudos, como o Projeto Multinacional para o Diabetes na Infância (DIAMOND). Com a finalidade de avaliar a situação do DM tipo 1 em nossa região, desenvolvemos um estudo de prevalência baseado em inquérito escolar no período de março a outubro de 1999 no município de Maringá - PR, abrangendo pré-escolares e escolares com idade inferior a 15 anos. Todas as 191 escolas da cidade foram analisadas e do total de 53.550 alunos na faixa etária de 0 a 14 anos, encontramos 37 com DM tipo 1. A prevalência média de DM tipo 1 nas instituições de ensino foi de 6,91/10.000 (IC 95 % = 6,86 - 6,96). A prevalência, de acordo com a estimativa populacional para 1999, foi de 4,79/10.000 (IC 95 % = 4,76 - 4,82) entre 0 e 14 anos de idade. Estas taxas estão acima da expectativa para a região e podem estar relacionadas à composição étnica do município, a variações ocorridas durante o ano e/ou ao aumento da freqüência de DM tipo 1 em várias regiões do mundo.

Abstract

Diabetes Mellitus (DM) is a complex metabolic disorder of heterogeneous etiology and clinical behaviour, characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action or both. It can cause metabolic alterations and chronic vascular complications and it is considered the most common endocrine disease in childhood. The world-wide trend of increase of the frequency of the type 1 DM was confirmed in some studies, as the Multinational Project for Childhood Diabetes (DIAMOND). To evaluate the type 1 DM occurrence in our region, we set out a prevalence study based on school enquiry between March and October, 1999 in Maringá - PR, including all students up to 15 years of age. All 191 schools in the city were surveyed and from the total of 53.550 students with age 0 to 14, we found 37 with type 1 DM. The average prevalence of type 1 DM in these teaching institutions was 6,91/10.000 (CI 95% = 6,86 - 6,96). The prevalence, according to the estimated population for 1999 was 4,79/10.000 (CI 95% = 4,76 - 4,82) in students from 0 - 14 years old. These rates are above the expected for our region and they may be explained by the ethnic

composition of Maringá, the annual variations and/or the increase in type 1 DM frequency throughout the world.

Introdução

O *Diabetes Mellitus* tipo 1 (DM tipo 1) é considerado uma entidade de natureza auto-imune, que acomete indivíduos HLA suscetíveis, após exposição a uma variedade de antígenos específicos, desencadeando lesões pequenas e repetidas das ilhotas pancreáticas e culminando com o aparecimento da sintomatologia típica desta doença^{1,2}. A suscetibilidade ao DM tipo 1 deve-se em 70-75 % a fatores genéticos, e os fatores ambientais seriam responsáveis pelo restante. Fatores alimentares, infecções virais e mesmo vacinações (MMR - sarampo, caxumba, rubéola e *Haemophilus influenzae*) podem estar associados ao aumento do risco de DM tipo 1, mas seu papel exato na etiologia desta doença ainda é incerto^{3, 8}.

Embora os fatores genéticos tenham influência no desenvolvimento do DM tipo 1, 85 a 90 % dos casos novos ocorrem em familiares sem nenhum parente de primeiro grau com DM tipo 1³.

Alguns marcadores genéticos podem estar relacionados ao aumento da incidência de DM tipo 1 em vários países. Na Finlândia, um dos fatores que poderiam explicar este aumento, seria a presença de um haplótipo HLA específico encontrado apenas em pacientes diabéticos do tipo 1 daquele país, com alta penetrância e maior freqüência em crianças mais jovens⁹.

Em países industrializados, o diabetes está entre as doenças crônicas mais prevalentes na infância e adolescência, e mesmo com tratamento adequado, há um grande impacto sócio-econômico para pacientes e sociedade. O custo direto dos cuidados à saúde por paciente com DM tipo 1, considerando todo o período de vida, pode variar de US\$ 38.000 a 95.000^{10, 11}.

A partir da preocupação com as graves complicações crônicas relacionadas à doença e com sua crescente incidência no mundo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tomou a iniciativa de coordenar um projeto multinacional de pesquisa na área do DM tipo 1 desde 1987, em crianças com idade inferior a 15 anos, denominado *Diabetes Mondiale* ou DIAMOND¹². O Brasil participa deste estudo desde o início da década de 90, com a denominação de Estudo Brasileiro de Incidência de Diabetes Mellitus Insulino-Dependente - EBID¹³.

Estudos de Incidência de Diabetes Mellitus tipo 1

O Projeto DIAMOND foi desenvolvido como um programa da OMS, a partir da constatação de um risco aumentado de mortalidade prematura por Diabetes na

1- Instituto de Diabetes e Endocrinologia de Maringá
Universidade Estadual de Maringá – PR
Email: eik@superig.com.br

infância e também de uma elevação da incidência da doença no mundo. A proposta deste projeto é de coletar os dados populacionais referentes ao DM tipo 1 em 167 centros, em 69 países, entre 1990 e 1999¹². A partir dos registros padronizados, houve evidência de uma grande diferença no risco de desenvolvimento de DM tipo 1 entre os países, além de um aumento global na incidência e mortalidade da doença, permitindo a consolidação do DIAMOND. O principal objetivo deste projeto é a prevenção do DM tipo 1 e de suas complicações crônicas.

O Estudo Brasileiro de Incidência de DM Insulino-Dependente (EBID) é parte integrante do DIAMOND desde o início do projeto, e tem o apoio do Ministério da Saúde. O estudo de incidência no Brasil começou em 1986, em quatro cidades do estado de São Paulo (São Paulo, Bauru, Botucatu e Rio Claro) e recebeu o nome de DIASP (Diabetes em São Paulo), sendo posteriormente incorporado ao EBID, com a participação de 21 centros. O DIASP obteve uma incidência média de DM tipo 1 de 7,8/100.000/ano, na faixa etária abaixo de 15 anos¹³.

As taxas de incidência de DM tipo 1 na faixa etária abaixo de 15 anos variam de 0,6/100.000 na Coréia e México entre 1984 e 1986, a 35,3/100.000 na Finlândia, entre 1987 e 1989¹⁴. No Brasil, as taxas situam-se em torno de 2 a 8/100.000 habitantes¹⁵.

A tendência de aumento da incidência do DM tipo 1 vem sendo verificada em diversos estudos recentes, como o de LISBÔA et al¹⁶, em Passo Fundo - RS, com uma taxa de 12/100.000 entre 0 e 14 anos, no ano de 1996 e o de TUOMILEHTO et al³, que relata uma freqüência de 45/100.000 na Finlândia também em 1996 e mostra que esta tendência vem sendo observada em países como a Suécia, Noruega, Holanda, Áustria, Hungria e Inglaterra, inclusive com um percentual maior de diagnósticos de DM tipo 1 em crianças abaixo de 5 anos de idade.

Estudos de Prevalência de Diabetes Mellitus

O DM do tipo 1 representa 10 a 15 % dos casos de diabetes, sendo mais comum entre as populações ocidentais e mais raro entre asiáticos, índios americanos, nativos das ilhas do Pacífico e populações de origem africana. Nos Estados Unidos da América, a prevalência em crianças de idade escolar é de aproximadamente 19 por 10.000¹⁷.

Os estudos de prevalência em DM têm sido utilizados freqüentemente como métodos de validação para os estudos de incidência. No Brasil, foi realizado um estudo de prevalência em várias capitais brasileiras entre 1986 e 1988, em indivíduos de 30 a 69 anos, sendo encontrada uma prevalência de 7,6% em média. No entanto, este estudo reflete principalmente a prevalência de DM tipo 2, em função da freqüência deste tipo de DM na população em geral^{18, 19}.

Em Londrina - PR, foi desenvolvido um estudo de prevalência de DM tipo 1 baseado em inquérito escolar, no período de março a novembro de 1992. A população do estudo consistiu de escolares e pré-escolares com idade inferior a 15 anos, tendo sido incluídas todas as escolas das redes particular, estadual, municipal e creches do município. A prevalência média encontrada foi de 2,3/10.000 e não houve diferença em relação ao sexo, mas foi menor nos meninos com idade inferior a 4 anos e maior nas crianças da rede particular de ensino, de maior poder aquisitivo, e nas crianças de cor branca²⁰.

Em Maringá, não existem estudos prévios sobre prevalência ou incidência de DM tipo 1. Considerando a tendência de aumento da freqüência da doença em várias regiões do mundo, achamos relevante o presente estudo para avaliar se os aspectos epidemiológicos do DM tipo 1 em nosso município são diferentes da expectativa para a nossa região.

Objetivos

O objetivo geral deste estudo foi o de avaliar a prevalência de DM do tipo 1 na cidade de Maringá-PR, em pré-escolares e escolares com idade inferior a 15 anos, abrangendo as escolas das redes particular, estadual e municipal e creches credenciadas à prefeitura, das zonas rural e urbana.

Material e métodos

Delineamento do Estudo

Estudo transversal baseado em inquérito escolar na cidade de Maringá, no período de março a outubro de 1999.

População estudada

Escolares e pré-escolares com idade inferior a 15 anos, de todas as escolas das redes particular, estadual e municipal das zonas rural e urbana de Maringá, e creches credenciadas pela Prefeitura Municipal. A validade da escolha desta população para avaliar a prevalência de DM tipo 1 na cidade, baseia-se no fato da taxa de evasão escolar em Maringá em 1999 ser inferior a 5 % na faixa etária acima de 6 anos, segundo informação da Secretaria Municipal de Educação.

O levantamento foi realizado nas 191 escolas de Maringá que atendem à população com idade inferior a 15 anos. A divisão das escolas é a seguinte:

- 41 creches e pré-escolas municipais credenciadas à prefeitura (educação infantil)
- 36 escolas municipais (educação infantil e ensino fundamental)
- 40 escolas estaduais (ensino fundamental e médio)
- 74 escolas particulares (educação infantil e ensino fundamental e médio)

O Censo Escolar de Maringá em 1999 de acordo com a rede de ensino é apresentado na Tabela 1.

Os dados apresentados na Tabela 2 correspondem à distribuição dos alunos matriculados nas Instituições de Ensino de Maringá, de acordo com a faixa etária compreendida em nosso estudo.

Inst. de Ensino	Creche	Ed. Infantil	E. Fundamental	E. Médio	Total
Estadual	-	464	25.482	14.423	40.369
Municipal	2.043	3.926	12.538	-	18.507
Particular	972	4.217	7.936	3.715	16.840
Total	3.015	8.607	45.956	18.138	75.716

Fonte: Instituto de Desenvolvimento Educacional do Paraná – Fundepar
Tabela 1 - Censo Escolar de Maringá em 1999, de acordo com a Instituição de Ensino

Idade (anos)	Creches	Ed. Infantil	E. Fundamental	E. Médio	Total
0 - 4	2.992	2.243	0	0	5.235
5 - 9	23	6.364	15.370	0	21.757
10 - 14	0	0	26.533	25	26.558
0 - 14	3.015	8.607	41.903	25	53.550

Fonte: Instituto de Desenvolvimento Educacional do Paraná – Fundepar
Tabela 2 - Distribuição dos alunos matriculados na rede de ensino de Maringá em 1999, de acordo com a faixa etária

Local do Estudo

Maringá está localizada na região Noroeste do Paraná, a 430 km da capital, Curitiba. O município está situado entre 500 e 600 metros acima do nível do mar e é cortado pelo Trópico de Capricórnio, com latitude de 23°25'S e longitude de 51°57'W. O clima é sub-tropical. A formação étnica da cidade inclui principalmente descendentes de alemães, italianos, japoneses, árabes, portugueses e espanhóis. Foi elevada à categoria de município em 1952 e no contexto

estadual, ocupa o terceiro lugar em termos de população total, com uma densidade demográfica de 566,40 habitantes por km². A taxa anual de crescimento populacional foi de 2,5% entre 1996 e 1998, uma das maiores do estado. O município apresenta ainda um PIB per capita próximo a de países desenvolvidos e representa um importante polo de formação universitária do Paraná, apresentando indicadores de desenvolvimento e qualidade de vida entre os melhores do país²¹.

Segundo dados do Censo Demográfico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 1991, a população de Maringá era de 240.292 habitantes (116.647 homens e 123.645 mulheres) e apresentava a seguinte distribuição em relação a cor ou raça: branca, 73,84 %; amarela, 4,03 %; preta, 2,28%; parda, 19,78 %; e indígena, 0,05%. Em 1996, de acordo com o Censo Demográfico do IBGE, Maringá contava com uma população de 267.942 habitantes, cuja distribuição é mostrada na Tabela 3. A população total de Maringá estimada por zona em 1999, é de 287.000 habitantes, sendo 282.000 na área urbana²².

A Tabela 4 mostra os dados de comparação fornecidos pelo IBGE e pelo Instituto de Desenvolvimento Educacional do Paraná (FUNDEPAR), entre estimativa populacional e censo escolar para 1999 em nossa cidade.

Idade (anos)	Total	Porcentagem (%)	Sexo Masculino	Sexo Feminino
0 - 4	22.155	8,26	11.374	10.781
5 - 9	24.306	9,07	12.117	12.189
10 - 14	25.637	9,56	12.907	12.730
15 - 39	120.259	44,89	57.247	63.012
> 40	75.420	28,16	35.666	39.754
IGNORADO	165	0,06	83	82
TOTAL	267.942	100,00	129.394	138.548

Fonte: IBGE - Censo Demográfico de 1996

Tabela 3 - Distribuição da população de Maringá, de acordo com a faixa etária e sexo, segundo dados do IBGE em 1996

Faixa Etária (anos)	Estimativa Populacional	Número de Matrículas	Percentual da População Matriculada (%)
0 - 4	23.706	5.235	22,08
5 - 9	26.031	21.757	83,58
10 - 14	27.437	26.558	96,80
0 - 14	77.174	53.550	69,39

Fonte: IBGE e FUNDEPAR

Tabela 4 - Comparação entre a estimativa populacional e o número de matrículas na rede de ensino de Maringá em 1999

Métodos

1 - Coleta de Dados

Foi realizada através de Inquérito Escolar, no período de março a outubro de 1999, após notificação da Secretaria de Educação e Secretaria de Saúde de Maringá, do Núcleo Regional de Ensino (Escolas Estaduais) e do Sindicato das Escolas Particulares do Estado (SINEPE). Posteriormente, foi efetuado contato com os diretores e/ou coordenadores de todas as escolas, explicando os objetivos do projeto. A visita a cada escola para a coleta dos dados foi realizada 20 a 40 dias após o primeiro contato e contou com a participação de alunos do curso de Medicina da Universidade Estadual de Maringá. Foram solicitados os nomes e endereço dos alunos com DM tipo 1 e o número total de alunos matriculados em cada unidade de ensino. Os alunos com DM tipo 1 foram entrevistados através de Formulário Padrão de Notificação do EBID, contendo dados de identificação, endereço completo, sexo, cor, tempo de residência no município, data do diagnóstico de DM 1, local de atendimento por ocasião do diagnóstico, principais sintomas iniciais, presença de familiares com DM 1 (em uso de insulina), nível de escolaridade e nome e endereço da escola (após esclarecimento dos pais).

2 - Métodos Estatísticos

Os métodos estatísticos consistiram do Cálculo da Prevalência e da Incidência dos casos de Diabetes Mellitus tipo 1 no período de março a outubro de 1999²³ e também do Cálculo do Intervalo de Confiança a 95 % para a frequência encontrada²⁴.

Ética

Todas as escolas e as famílias das crianças com DM tipo 1 foram informadas sobre o trabalho e o Projeto de Pesquisa foi submetido à Comissão de Ética da Universidade Estadual de Londrina - PR, após sua inscrição na Coordenadoria de Pesquisa e Pós-Graduação (CPG).

Resultados

1 - Dados de Prevalência

No presente estudo, encontramos 37 pacientes com DM tipo 1 em uma população de 53.550 escolares e pré-escolares com idade inferior a 15 anos, sendo 21 casos na rede de ensino estadual (56,76 %), 10 casos na rede municipal (27,02 %) e 6 casos na rede particular (16,22 %). A prevalência média de DM tipo 1 encontrada nas instituições de ensino entre 0 e 14 anos foi de 6,91 por 10.000. A taxa mais elevada ocorreu na rede de ensino estadual, com uma prevalência média de 9,21 por 10.000 entre 0 e 14 anos. Nesta rede de ensino, a frequência mais alta (10,22 por 10.000) foi obtida na faixa etária de 5 a 9 anos. A rede de ensino municipal apresentou uma prevalência média de 5,58 por 10.000 abaixo de 15 anos de idade, e na distribuição por faixa etária, a maior taxa também ocorreu entre 5 e 9 anos de idade (6,44 por 10.000). Finalmente, na rede de ensino particular, a taxa média entre 0 e 14 anos foi de 4,67 por 10.000 e na estratificação por idade, a maior frequência (8,29 por 10.000) foi observada entre 10 e 14 anos (Tabela 5).

Em relação à estimativa populacional para Maringá em 1999, encontramos uma prevalência média de 4,79 por 10.000 entre 0 a 14 anos de idade. A frequência mais alta foi obtida entre 10 e 14 anos (7,65 por 10.000), e a menor (0,84 por 10.000) na faixa etária de 0 a 4 anos (Tabela 6).

Rede de Ensino	Idade (anos)	Nº de Alunos Matriculados	Crianças com DM 1	Prevalência por 10.000	Intervalo de Confiança (95%)
Estadual	0 - 4	2	0	-	-
	5 - 9	6.850	7	10,22	9,99 - 10,45
	10 - 14	15.942	14	8,78	8,65 - 8,91
	0 - 14	22.794	21	9,21	9,10 - 9,32
Municipal	0 - 4	2.811	1	3,56	3,45 - 3,67
	5 - 9	9.318	6	6,44	6,32 - 6,56
	10 - 14	5.790	3	5,18	5,06 - 5,30
	0 - 14	17.919	10	5,58	5,51 - 5,65
Particular	0 - 4	2.422	1	4,13	3,99 - 4,27
	5 - 9	5.589	1	1,79	1,76 - 1,82
	10 - 14	4.826	4	8,29	8,07 - 8,51
	0 - 14	12.837	6	4,67	4,60 - 4,74
Total	0 - 14	53.550	37	6,91	6,86 - 6,96

Tabela 5 - Prevalência de DM tipo 1 na rede de ensino de Maringá em 1999, em pré-escolares e escolares com idade inferior a 15 anos

Faixa Etária (anos)	Casos de DM 1	População	Porcentagem (%)	Prevalência por 10.000	Intervalo de Confiança (95%)
0 - 4	2	23.706	8,26	0,84	0,835-0,845
5 - 9	14	26.031	9,07	5,38	5,32 - 5,44
10 - 14	21	27.437	9,56	7,65	7,57 - 7,73
0 - 14	37	77.174	26,89	4,79	4,76 - 4,82

Tabela 6 - Prevalência de DM tipo 1 em Maringá em 1999, de acordo com a estimativa populacional, segundo dados do IBGE

2 Características dos pacientes com DM tipo 1

Em relação aos pacientes com DM tipo 1 encontrados no estudo, houve um número superior de pacientes (21 casos) na faixa etária de 10 a 14 anos. Apenas 2 casos (5,4 %) ocorreram entre 0 e 4 anos de idade. Foram observados

24 casos (64,86 %) no sexo feminino. A distribuição por cor mostrou que 30 casos (81,08 %) ocorreram na branca. Não observamos nenhum caso na cor negra ou amarela. Quanto à idade em que foi feito o diagnóstico de DM tipo 1, 29,73 % dos pacientes tinham entre 0 e 4 anos, 48,65 % entre 5 e 9 anos, e 21,62 % estavam na faixa etária de 10 a 14 anos. Todos os pacientes do estudo residiam em Maringá há pelo menos 1 ano. Foram detectados parentes de primeiro grau com DM tipo 1 em 35,14 % dos pacientes (Tabela 7).

Paciente	Idade	Data de Nascimento	Local de Nascimento	Sx	Cor	Residência em Maringá	Idade do Diagnóstico	Familiar DM tipo 1	Rede de Ensino
A .F.O .	10 anos	06/08/1989	Maringá-PR	F	Branca	10 anos	3 anos	Tio paterno	Estadual
A .B.P.	8 anos	06/06/1991	Maringá-PR	M	Parda	8 anos	2 anos	-	Estadual
A .P.M.S.	7 anos	22/02/1992	Maringá-PR	F	Branca	7 anos	7 anos	-	Municipal
A .P.R.	14 anos	18/02/1985	Maringá-PR	F	Parda	14 anos	6 anos	Avó materna	Estadual
A .S.	13 anos	01/04/1986	Maringá-PR	F	Parda	13 anos	5 anos	-	Municipal
C.M.F.	14 anos	21/07/1984	P.Grossa-PR	F	Branca	14 anos	7 anos	Irmã	Estadual
C.A .J.V.	12 anos	02/09/1987	Maringá-PR	M	Branca	12 anos	5 anos	-	Particular
C.F.A .	11 anos	09/02/1988	Maringá-PR	F	Branca	11 anos	9 anos	Tio paterno	Estadual
D.E.C.	11 anos	23/10/1988	Maringá-PR	F	Branca	11 anos	4 anos	-	Estadual
D.F.S.	5 anos	11/03/1994	Maringá-PR	F	Branca	5 anos	5 anos	Irmã	Estadual
E.I.S.S.	9 anos	03/08/1989	Maringá-PR	F	Parda	9 anos	5 anos	-	Municipal
E.A .P.R.	6 anos	01/12/1992	Maringá-PR	F	Branca	2 anos	3 anos	-	Estadual
F.L.O .	10 anos	02/08/1989	Maringá-PR	F	Branca	10 anos	8 anos	-	Estadual
G.M.	4 anos	17/03/1995	Maringá-PR	F	Branca	4 anos	3 anos	-	Particular
G.P.S.	13 anos	10/12/1985	Maringá-PR	F	Parda	13 anos	2 anos	-	Estadual
G.M.V.	13 anos	08/04/1986	Maringá-PR	M	Branca	3 anos	10 anos	-	Estadual
H.D.M.	14 anos	09/01/1985	Maringá-PR	M	Branca	11 anos	14 anos	-	Estadual
J.F.R.	9 anos	27/04/1990	C.Mourão-PR	M	Branca	6 anos	6 anos	-	Municipal
J.C.R.S.	7 anos	01/08/1991	Maringá-PR	F	Branca	7 anos	4 anos	-	Estadual
J.G.M.	14 anos	27/05/1985	Maringá-PR	F	Branca	14 anos	9 anos	-	Estadual
L.C.N.	10 anos	02/06/1989	B.H.-MG	M	Parda	10 anos	10 anos	-	Municipal
L.S.	3 anos	18/04/1996	Maringá-PR	M	Branca	3 anos	2 anos	Avó materna	Municipal
M.J.P.	13 anos	28/12/1985	Maringá-PR	M	Branca	3 anos	13 anos	-	Estadual
M.O .M.	8 anos	11/05/1991	Maringá-PR	M	Branca	8 anos	8 anos	Avó paterna	Estadual
M.H.P.P.	9 anos	31/07/1989	2Vizinhos-PR	M	Branca	1 ano	8 anos	Irmã	Municipal
M.C.V.S.	14 anos	03/11/1984	Maringá-PR	F	Branca	14 anos	10 anos	-	Estadual
N.G.A .M.	10 anos	13/01/1989	Japurá-PR	M	Branca	10 anos	10 anos	Avó paterna	Municipal
P.V.A .	8 anos	14/12/1990	Chapecó-SC	F	Branca	6 anos	1 ano e 6m.	-	Estadual
P.M.S.J.	5 anos	27/01/1994	C.Grande-PB	M	Branca	4 anos	5 anos	-	Particular
P.C.M.	14 anos	11/05/1984	Maringá-PR	F	Branca	14 anos	13 anos	-	Particular
R.G.L.	10 anos	18/05/1989	Maringá-PR	F	Parda	10 anos	1 ano e 3m.	Avô materno	Estadual
S.P.S.	9 anos	27/03/1990	Maringá-PR	F	Branca	9 anos	9 anos	-	Municipal
T.R.S.O .	8 anos	23/05/1991	Maringá-PR	F	Branca	8 anos	8 anos	-	Municipal
T.M.A .	6 anos	17/03/1993	Maringá-PR	F	Branca	6 anos	6 anos	-	Estadual
V.F.S.	11 anos	15/01/1988	Maringá-PR	F	Branca	11 anos	11 anos	Irmã	Estadual
V.P.L.	11 anos	27/06/1988	Tubarão-SC	F	Branca	5 anos	9 anos	Avó paterna	Particular
W.R.	14 anos	10/10/1984	Maringá-PR	M	Branca	14 anos	2 anos	Mãe	Particular

* Idade computada no momento da captação dos dados nas escolas
Tabela 7 - Características gerais dos pacientes com DM tipo1

Discussão

Neste estudo, encontramos em Maringá uma prevalência de DM tipo 1 de 4,79 por 10.000 na faixa etária de 0 a 14 anos, que está acima da expectativa para a nossa região. A prevalência em nosso município foi duas vezes superior à encontrada no estudo de Londrina – PR²⁰, que apresenta formação étnica, latitude e situação sócio-econômica semelhantes às de Maringá. É possível que a diferença entre estas taxas de prevalência esteja relacionada a variações sazonais da doença, a diferenças genéticas ligadas a haplótipos HLA específicos ou mesmo ao fenômeno de aumento da frequência do DM tipo 1, que vem sendo observado em vários países¹⁴. Entretanto, este tipo de caracterização não foi motivo de investigação em nosso trabalho. Os dados obtidos no inquérito escolar provavelmente refletem o perfil epidemiológico do DM tipo 1 no município de Maringá. De acordo com informação da Secretaria Municipal de Educação, a taxa de evasão escolar na faixa etária acima de 6 anos é inferior a 5 % em Maringá. Na comparação dos dados fornecidos pelo IBGE e FUNDEPAR de estimativa populacional e censo escolar para 1999 (Tabela 4), observamos que apenas 22,08 % da população entre 0 e 4 anos está matriculada em creches ou em escolas de educação infantil. Por outro lado, na faixa etária de 5 a 9 anos, o percentual da população matriculada na rede de ensino sobe para 83,58 % e entre 10 e 14 anos, para 96,80 %. Considerando a distribuição dos casos de DM tipo 1 de acordo com a faixa etária, notamos que 94,6% dos pacientes (35 casos) têm entre 5 e 14 anos, e somente 5,4 % (2 casos) apresentam idade inferior a 4 anos. Deste modo, levando em conta a baixa frequência de casos abaixo de 4 anos de idade em nosso trabalho e também nos relatos da literatura²⁵ podemos considerar o número de pacientes com DM tipo 1 encontrados na rede de ensino de Maringá como representativo do que ocorre em nível populacional.

O número de estudos sobre prevalência de DM tipo 1 na literatura é relativamente pequeno em relação aos de incidência, o que dificultou um pouco a comparação de nossos dados. A maioria dos trabalhos utilizam algum modelo para captação da prevalência apenas como método de validação para o estudo de incidência, de acordo com os padrões do estudo DIAMOND.

A prevalência de DM tipo 1 no estudo de Maringá encontra-se em uma situação intermediária em termos mundiais.

Nosso trabalho mostrou uma prevalência de DM tipo 1 superior à de vários países. AMOS et al²⁶ produziu estimativas globais sobre a prevalência de DM, além de projeções futuras, considerando as taxas atuais de sobrevida. Entre vários países do Oriente Médio, a prevalência média de DM tipo 1 na população com idade inferior a 15 anos em 1995 variou de 0,25 a 3,47 por 10.000. O trabalho de KITAGAWA et al²⁷ demonstrou uma prevalência de DM tipo 1 no Japão de 1,0 por 10.000, que está dentro da expectativa para esta região.

O estudo de MARTI et al²⁸ mostrou uma prevalência de DM tipo 1 de 5,9 por 10.000 na faixa etária de 0 a 20 anos e de 4,5 por 10.000 entre 3 e 12 anos, em Avellaneda, Argentina. Embora este trabalho tenha demonstrado uma taxa de prevalência semelhante à de Maringá, não se pode estabelecer uma comparação exata entre as duas taxas, uma vez que houve diferenças entre a metodologia e a faixa etária consideradas.

Vários estudos demonstraram uma prevalência de DM tipo 1 abaixo de 15 anos superior à encontrada no município de Maringá. No Canadá e Escócia, a prevalência da doença nesta faixa etária variou de 12 a 15/10.000^{29,30}. A prevalência mais alta foi encontrada na província de Oristano,

na Sardenha, Itália³¹, com uma taxa de 45,9/10.000 em 1996. Apesar da faixa etária considerada ter sido de 0 a 29 anos, esta taxa está entre as mais altas do mundo.

Existe uma clara diferença entre a incidência de DM tipo 1 observada nos hemisférios norte e sul, não sendo relatada nenhuma taxa acima de 20/100.000 abaixo da linha do Equador. Em contraste, a incidência particularmente nos países europeus, atinge frequentemente taxas superiores a esta. Este fenômeno é conhecido como “gradiente norte-sul”. Esta grande variação mundial na incidência de DM tipo 1 reflete a distribuição dos grupos étnicos e demonstra a importância da suscetibilidade genética diferente entre as populações³².

Em relação às características dos nossos casos de DM tipo 1, o predomínio de pacientes de cor branca (81,08 %) e com idade entre 10 e 14 anos (56,76%) está de acordo com a literatura²⁵. Apesar do nosso estudo ter mostrado um número maior de pacientes do sexo feminino (64,86 %), este dado não permite conclusões devido à ausência de diferenciação por sexo na apresentação do censo escolar.

No trabalho de MARTI et al²⁸ efetuado na Argentina, 48,5 % das crianças diabéticas apresentaram história familiar de diabetes e não houve diferença em relação ao sexo. No estudo de Maringá, 35,14 % dos pacientes apresentaram parentes de primeiro grau com DM tipo 1. A explicação para estes achados é incerta, uma vez que se considere que 85 a 90 % dos casos novos ocorrem em indivíduos sem nenhum parente de primeiro grau com DM tipo 1³.

A distribuição dos casos de DM tipo 1 na rede de ensino de Maringá mostrou alguns aspectos importantes. Na comparação com o estudo de Londrina²⁰, o nosso trabalho demonstrou uma prevalência média de DM tipo 1 na rede de ensino aproximadamente duas vezes mais alta, com a taxa mais elevada sendo obtida na rede estadual (Tabela 5). Este achado possivelmente esteja relacionado ao número expressivo de transferências de alunos recebidas pela rede estadual em 1999, a partir das redes pública e privada. A eventual ligação deste fato com a variação da prevalência de DM tipo 1 em função do poder aquisitivo dos pacientes não foi avaliada em nosso estudo.

Embora não tenha sido detectado nenhum caso de DM tipo 2 em nosso estudo, a literatura tem relatado um nítido aumento da frequência deste tipo de DM em crianças e adolescentes. O aumento da incidência de DM tipo 2 em crianças e adolescentes parece estar relacionado a fatores genéticos e ambientais, à mudança de hábitos alimentares, com aumento da frequência de obesidade e à redução do nível de atividade física^{33, 34}.

Conclusão

Os estudos de prevalência em DM tipo 1, apesar do número relativamente pequeno em relação aos de incidência permitem avaliar a situação da doença em um dado momento, facilitando a transferência de recursos para o cuidado destes pacientes. Além disto, estes estudos refletem a incidência, associada ou não, a uma melhora das condições de atendimento e da sobrevida do paciente com Diabetes Mellitus³⁵.

AGRADECIMENTOS

À professora Dra. Tieme Matsuo, da Universidade Estadual de Londrina – PR, pela importante contribuição da etapa de análise estatística do trabalho.

Recebido em 22/01/2003

Revisado em 12/02/2003

Aceito em 23/02/2003

Referências Bibliográficas:

- 1- ATKINSON, M.; MACLAREN, N. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med**; 331: 1428-36, 1994
- 2- SABBAH, E.; SAVOLA, K.; KULMALA, P.; VEIJOLA, R.; VÄHÄSALO, P.; KARJALAINEN, J. et al. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab**; 84(5): 1534-1539, 1999.
- 3- TUOMILEHTO, J.; KARVONEN, M.; PITKÄNIEMI, J.; VIRTALA, E.; KOHTAMÄKI, K.; TOIVANEN, L. et al. Record-high incidence of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Finnish children. **Diabetologia**; 42: 655-660, 1999.
- 4- GIMENO, S.G.A.; DE SOUZA, J.M.P. IDDM and milk consumption. **Diabetes Care**; 20: 1256-1260, 1997.
- 5- PARSLAW, R.C.; MCKINNEY, P.A.; LAW, G.R.; STAINES, A.; WILLIAMS, R.; BODANSKY, H.J. Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. **Diabetologia**; 40: 550-556, 1997.
- 6- HYÖTY, H.; HILTUNEN, M.; KNIP, M.; LAAKKONEN, M.; VÄHÄSALO, P.; KARJALAINEN, J. et al. A prospective study of the role of Coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. **Diabetes** 44: 652-657, 1995
- 7- DAHLQUIST, G.G.; IVARSSON, S.; LINDBERG, B.; FORSGREN, M. Maternal enteroviral infection during pregnancy as a risk factor for childhood IDDM: a population-based case-control study. **Diabetes**; 44: 408-413, 1995.
- 8- KARVONEN, M.; CEPAITIS, Z.; TUOMILEHTO, J. Association between type 1 diabetes and *Haemophilus influenzae* type b vaccination: birth cohort study. **BMJ**; 318: 1169-1172 1999.
- 9- TUOMILEHTO-WOLF, E.; TUOMILEHTO, J.; CEPAITIS, Z.; LOUNAMAA, R. New susceptibility haplotype for type 1 diabetes. DIME Study Group. **Lancet**; 5(8658): 299-302, 1989.
- 10- SONGER, T.J.; LA PORTE, R.E. Costs and insurance coverage associated with IDDM: a case-control study. **Diabetes**; 35: 33A, 1986.
- 11- HART, W.M.; ESPINOSA, C.; ROVIRA, J. A simulation model of the cost of the incidence of IDDM in Spain. **Diabetologia**; 40(3): 311-318, 1997.
- 12- WHO DIAMOND PROJECT GROUP: WHO Multinational project for childhood diabetes. **Diabetes Care**; 13: 1062-1068, 1990.
- 13- FRANCO, L.J.; FERREIRA, S.R.G.; VIVOLO, M.A. Estudo Brasileiro de Incidência de Diabetes Mellitus Insulino-Dependente. **Arq Bras Endocrinol Metab**; 36(4): 114-118, 1992.
- 14- KARVONEN, M.; TUOMILEHTO, J.; LIBMAN, I.; LA PORTE, R. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia**; 36(10): 883-892, 1993.
- 15- CAMPOS, J.J.B.; ALMEIDA, H.G.G.; IOCHIDA, L.C.; FRANCO, L.J. Incidência de Diabetes Mellitus insulino-dependente (tipo 1) na cidade de Londrina, PR - Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab**; 42(1): 36-44, 1998.
- 16- LISBÔA, H.R.K.; GRAEBIN, R.; BUTZKE, L.; RODRIGUES, C.S. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Passo Fundo, RS, Brazil. **Braz J Med Biol Res**; 31(12): 1553-1556, 1998.
- 17- SPERLING, M.A. Diabetes Mellitus. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: **W.B. Saunders**, 229-263, 1996.
- 18- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estudo Multicêntrico sobre a Prevalência do Diabetes Mellitus no Brasil**. Brasília, 1991.
- 19- MALERBI, D.A.; FRANCO, L.J. Multicenter study of the prevalence of Diabetes Mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30 - 69 years. **Diabetes Care**; 15(11): 1509-1516, 1992.
- 20- CAMPOS, J.J.B.; ALMEIDA, H.G.G.; ZEN, A.M.G.; LOPES, C.M.V.; SALEM, M.C.; CASTRO JUNIOR, M.R. et al. Prevalência de Diabetes Mellitus tipo I em escolares e pré-escolares da cidade de Londrina. **Semina: Ci Biol / Saúde**; 18(2): 21-25, 1997
- 21- PREFEITURA MUNICIPAL DE MARINGÁ - SEDU - Secretaria de Desenvolvimento Urbano, Planejamento e Habitação. **Dados Gerais**, 8 p. Disponível na Internet., 1999 <http://www.maringa.pr.gov.br/dados/dadosger.htm>
- 22- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Censo Demográfico 1991 e 1996**. 2000. Disponível na Internet. <http://www.ibge.gov.br/disseminacao/online/faq/default.shtm>
- 23- FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. 3 nd ed. Porto Alegre : **Artes Médicas**, 1996.
- 24- DAWSON-SAUNDERS, B.; TRAPP, R.G. *Basic and Clinical Biostatistics*. 2 nd ed. Norwalk: **Appleton & Lange**, 1994.
- 25- UNGER, R.H.; FOSTER, D.W. Diabetes Mellitus. In: Wilson, J.D.; Foster, D.W.; Kronenberg, H.M.; Larsen, P.R.; editors. **Williams Textbook of Endocrinology**. Philadelphia: W.B. Saunders.; 973-1059, 1998.
- 26- AMOS, A.F.; MCCARTY, D.J.; ZIMMET, P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. **Diabet Med**; 14: S 1-85, 1997
- 27- KITAGAWA, T.; OWADA, M.; URAKAMI, T.; TAJIMA, N. Epidemiology of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Japanese children. **Diabetes Res Clin Pract** 1994; 24: S7-13.
- 28- MARTI, M.L.; DE SEREDAY, M.S.; DAMIANO, M.; MOSER, M.; VARELA, A. Diabetes prevalence in a school population of Avellaneda, Argentina **Medicina (B Aires)**, 54(2): 110-116, 1994.
- 29- BLANCHARD, J.F.; DEAN, H.; ANDERSON, K.; WAJDA, A.; LUDWIG, S.; DEPEW, N. Incidence and prevalence of diabetes in children aged 0 - 14 years in Manitoba, Canada, 1985 - 1993. **Diabetes Care**; 20(4): 512-515, 1997.
- 30- RANGASAMI, J.J.; GREENWOOD, D.C.; MCSPORRAN, B.; SMAIL, P.J.; PATTERSON, C.C.; WAUGH, N.R. Rising incidence of type 1 diabetes in Scottish children, 1984 - 93. **Arch Dis Child**; 77(3): 210-213, 1997.
- 31- FRONGIA, O.; MASTINU, F.; SECHI, G.M. Prevalence and 4-year incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in the province of Oristano (Sardinia, Italy). **Acta Diabetol**; 34(3): 199-205, 1997.
- 32- DE COURTEN, M.; HODGE, A.M.; ZIMMET, P. Epidemiology of Diabetes: lessons for the Endocrinologist. **The Endocrinologist**; 8(2): 62-70, 1998.
- 33- SHIM, M.L.; GEFFNER, M.E. Insulin resistance in children. **The Endocrinologist**; 9(4): 270-276, 1999.
- 34- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. **Diabetes Care**; 23(3): 381-389, 2000.
- 35- GREEN, A. Epidemiology of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: public health implications in the Middle East. **Acta Paediatr Scand Suppl**; 427: 8-10, 1999.

ARTIGO ORIGINAL

PÉ DIABÉTICO: ESTAMOS PREVENINDO?

MARIA AUGUSTA KARAS ZELLA¹
RODRIGO CAÍRES DE SOUZA²
THIAGO MICHAELIS²
ALEXANDRE LEAL LAUX²
TATIANA DENCK GONÇALVES²
CEZAR AUGUSTO PRESIBELLA JUNIOR²
ESTUDO PROJETO DOCE³

Unitermos: Diabetes, Úlcera, Pé diabético
Key words: Diabetes, Ulcer, Diabetic foot.

Resumo

O pé diabético é uma das complicações mais comuns do diabetes, causando uma redução da qualidade de vida dos pacientes suscetíveis e honerando o sistema de saúde. O objetivo principal dessa pesquisa foi averiguar durante uma feira realizada pelo Estudo PROJETO DOCE, no Dia Internacional do Diabetes (14-11-2002) o nível de conhecimento e dos cuidados preventivos do pé diabético identificando os pacientes que apresentavam risco de complicações e propor intervenções, por educação, cuidados locais e, encaminhando-os para tratamento específico. Foram avaliados 70 pacientes diabéticos. A avaliação clínica foi realizada utilizando-se o monofilamento de Semmes-Weinstein de 10g, martelo neurológico e pesquisa do índice isquêmico através do método palpatório. Avaliou-se o grau de conhecimento dos pacientes em relação ao auto exame questionando-se a frequência do exame diário, como também se era examinado pelo seu médico e por onde estava recebendo orientações sobre os cuidados com os seus pés. A média de duração do diabetes foi de 7,8 anos. Observamos que 52,8% dos pacientes não realizavam o auto exame e 74% deles responderam que o médico não examinava seus pés. Nesse primeiro exame, mais de 45% dos pacientes apresentavam-se com redução da sensação de proteção plantar ao monofilamento de 10g, 28% com calosidades e 50% com lesões dermatológicas, todos fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de ulcerações.

Abstract

The diabetic foot is one of the most common complications of diabetes, causing significant reduction in the quality of life in vulnerable patients and burdening the public health system. The main focus of this research was to assess the level of knowledge of preventative measures concerning the diabetic foot, to identify the diabetic patients at risk for complications and to propose intervention through education, local treatments to the lesions and to direct the patients to a specific treatment plan. The study was carried out during a public fair sponsored by Projeto Doce on the international day of diabetes (November 14, 2002). Seventy diabetic patients were included in the study. Clinical evaluation of the foot was performed using the 10g Semmes-Weinstein monofilament, the basic neurological hammer and the ischemic index through palpation. The patients were questioned about the frequency of the daily foot exam and the treatment received by health care professionals, and they were asked how often their doctors examined their feet and from where they were receiving guidance about foot care. The mean duration of diabetes was 8 years. It was observed

through the survey that 52.8% of the patients have not performed the self-exam, and 74% responded that their feet have never been examined by their doctors. We found at the first examination that more than 45% of the patients presented with reduced protective sensation, 28% with callosities and 50% with dermatological lesions. All patients had previously been informed about the risk for the development of foot ulcers

Introdução

Muitos pacientes diabéticos não recebem orientação em relação ao pé e as conseqüências podem ser gravíssimas, podendo levar a uma amputação do pé, da perna, de todo membro inferior, ou até a morte.

O pé diabético é atacado pelas deficiências da própria doença, que tira parcialmente ou totalmente sua sensibilidade. Por isso, o pé diabético é considerado um órgão de alto risco. Sem sensibilidade, o diabético não sabe onde está pisando, faz uso de calçados inadequados, podendo, com isto, causar ferimentos graves. Uma leve lesão poderá levar meses para curar ou até mesmo ser causa de amputação.

Segundo dados recentes, aproximadamente 15% dos pacientes diabéticos desenvolverão úlceras de pé e 6% da população diabética será hospitalizada devido a essa complicação². Essas lesões requerem, geralmente, tratamento prolongado (média em dias: 21 dias nos Estados Unidos, 25 dias no Reino Unido e 60-90 dias no Distrito Federal- Brasil), elevando os custos para o sistema de saúde⁷.

O objetivo principal dessa pesquisa foi identificar durante uma feira realizada pelo Estudo PROJETO DOCE, no Dia Internacional do Diabetes (14-11-2002) o nível de conhecimento dos cuidados preventivos do pé diabético, identificando os pacientes que apresentavam risco de complicações e propor intervenções, por educação, cuidados locais para lesões do pé, encaminhando-os para consultas com cirurgiões vasculares, ortopédicos, ou especialistas em pé para prevenir complicações e amputações.

Material e Métodos:

Setenta pacientes diabéticos foram examinados durante a II Feira do Dia Mundial de Diabetes realizada pelo Estudo PROJETO DOCE no SESC Centro, em Curitiba, em 14 -11 - 2002. Esses pacientes foram encaminhados para avaliação dos pés segundo rastreamento do Consenso da SBD (diabetes tipo 2 ao diagnóstico e diabetes tipo 1 após cinco anos da doença) pelo grupo de profissionais do estudo que participavam da triagem dos diabéticos que compareceram à feira. Estes respondiam a um questionário

1 - Especialista em Endocrinologia pela SBEM. Mestre em Clínica Médica pela UFPR. Professora Auxiliar de Propedêutica Médica Faculdade Evangélica do Paraná. Médica Endocrinologista do Hospital Vita Curitiba. Pesquisadora do PROJETO DOCE

2 - Acadêmicos de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná. Acadêmicos do grupo de estudos PROJETO DOCE

3 - Estudo Multicêntrico Multidisciplinar de Educação em Diabetes

E-mail : makzella@hotmail.com

e segundo um protocolo os participantes eram convidados a participarem de determinadas atividades de treinamento e conhecimento em diabetes. Todos os diabéticos foram encaminhados para um setor onde havia profissionais e estudantes treinados para o exame do pé diabético.

O PROJETO DOCE é um estudo aprovado em 2001 pela Comissão de Ética do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Os dados dos pacientes submetidos à avaliação clínica foram catalogados quanto à idade, sexo, raça, assistência de plano de saúde privado, tipo de diabetes, uso de insulina, duração do diabetes, presença de complicações crônicas como retinopatia, nefropatia, neuropatia, hipertensão arterial (HAS), infarto agudo do miocárdio (IAM), dislipidemia, acidente vascular periférico (AVC).

Avaliou-se o grau de conhecimento dos pacientes em relação ao auto exame questionando-se a frequência do exame diário dos pés e indiretamente os cuidados que vem recebendo dos profissionais da área de saúde, perguntando com que frequência o seu médico examinava seus pés e por onde estava recebendo orientações sobre os cuidados do pé.

A anamnese dos pés incluiu a verificação direta de algum sintoma (sim ou não) e induzindo se presente ou ausente os sintomas como dormência, fisgadas, queimação, sensibilidade ao toque da mão ou cobertor, claudicação. Antes de iniciar o exame físico, o examinador questionava ao paciente se o mesmo apresentava alguma alteração nos pés.

O exame físico avaliou presença de úlcera prévia, fissuras, queda do pé, dedos em martelo, deformidades, calos, calos em ponto de pressão, Charcot, micose interdigital, onicomicose, localização da úlcera, presença ou ausência de pulsos periféricos e sapatos adequados.

O monofilamento de Semmes-Weinstein de 10g, correspondendo ao filamento 5,07^o, foi utilizado para determinar a pressão plantar em ambos os pés em seis locais diferentes (1^o, 3^o e 5^o pododáctilos e 1^o, 3^o e 5^o cabeças dos metatarsos), aplicados conforme o Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes⁴. A pesquisa de sensibilidade vibratória foi realizada com diapasão de 128Hz, colocado na face dorsal do hálux, com o paciente respondendo se sentia ou não a vibração.

O grau de isquemia foi estabelecido através do índice derivado da relação entre pressão arterial sistólica do tornozelo e braço, cujo valor de referência é 1, utilizando-se método palpatório com esfigmomanômetro de mercúrio.

Na análise dos resultados realizou-se análise descritiva dos dados coletados com o objetivo de obter-se o perfil do grupo. Nesta etapa foram construídas tabelas de frequência e calculadas medidas descritivas. Em seguida foram construídos tabelas de contingência com o objetivo de verificar a associação entre pares de variáveis. Em algumas associações aplicou-se o Coeficiente C de contingência e o teste Qui-quadrado. Para ilustração gráfica de alguns resultados foram construídos gráficos de barras (histogramas).

Resultados:

Dos setenta pacientes analisados, a média de idade foi de 59±12,5 anos (25 a 80 anos) e a média do tempo de diabetes foi de 7,85±8,60 anos (0,1 meses a 40 anos), 87,2% raça branca, sendo que 57,2% eram pacientes do sexo feminino e 42,9% do sexo masculino. 23% dos pacientes pertenciam a algum plano de assistência médica privado. Quanto à classificação do diabetes, 88,6% apresentavam diabetes tipo 2, 11,4% tipo 1.

Em torno de 18,6% apresentavam-se em uso de insulina.

52% dos pacientes referiram ser portadores de hipertensão arterial sistêmica, 41,5% portadores de dislipidemia, 31,4% de retinopatia diabética, demais

freqüências podem ser observadas na tabela 1.

	Frequência de casos positivos	%
HAS	37	52,86
Dislipidemia	29	41,43
Retinopatia	22	31,43
Neuropatia	14	20,00
Nefropatia	11	15,71
ICO	6	8,57
IAM	5	7,14
AVC	2	2,86

Tabela 1- Frequência de complicações crônicas e doenças relacionadas

Verificou-se que apenas 28,6% dos pacientes realizavam o auto exame diariamente, 18,6% quando sentiam algum sintoma e 52,9% nunca o realizavam. Quando se questionou se o médico que o vem acompanhando examinava seus pés, 74% dos pacientes responderam que nunca foram examinados, 15,8% toda consulta, 7% quando era solicitado, 2,9% na primeira consulta. Avaliando-se o grupo de pacientes conveniados a plano de saúde, 52 % responderam que não eram examinados pelo seu médico, sendo as alterações mais comumente observadas micose interdigital (50%), onicomicose (37,5%), calosidades (25%) e hiperqueratose (12,5%).

Observou-se que a principal fonte de orientação sobre os cuidados com os pés provém de familiares ou amigos em 24,3%. Apenas 20% referiam receber orientações do próprio médico.

Quando se questionou abertamente aos pacientes a presença de algum sintoma 44,3 % deles responderam que não sentiam nada e quando induzidos durante a anamnese, 94,9% referiram presença de sintomas. Quando se questionou a presença de alguma alteração obtivemos resposta negativa em 38,6%, o que não foi confirmado quando foram submetidos ao exame físico, onde foi visto 85,2% de lesões que poderiam ter sido notadas pelos diabéticos ou pelos profissionais de saúde que os atendia.

Ao exame físico 28,6% dos pacientes apresentavam calosidades, sendo em 44,3% em cabeça de metatarso. Onicomicose, micose interdigital, fissuras foram observadas como as principais alterações dermatológicas (tabela 2).

Trinta e oito por cento relatavam queixas sugestivas de claudicação, embora somente 14,9% tenham apresentados índice isquêmico menor ou igual a 0,9 (p 0,0001).

O uso do monofilamento de Semmes-Weinstein possibilitou determinar que o limiar de proteção plantar estava preservado em 45,7%. Os pontos de pressão plantar mais freqüentemente alterados foram primeiro pododáctilo e cabeça do primeiro metatarso.

Verificou-se que apenas 65,7% dos pacientes avaliados apresentaram-se à consulta em uso de calçado adequado.

Exame dos pés	Casos positivos	%
Onicomicose	43	61,43
Calos pressão	31	44,29
Micose interdigital	26	37,14
Calos	20	28,57
Fissura	14	20,00
Deformidade	5	7,14
Úlcera prévia	3	4,29
Dedos em martelo	2	2,86
Charcot	0	0,00
Queda do pé	0	0,00

Tabela 2 – Principais alterações encontradas durante exame físico

Discussão

O pé diabético é uma das mais severas complicações do diabetes e é responsável pela maioria das amputações não traumáticas em todos os países do mundo. Estima-se que cerca de 50% das amputações não traumáticas são realizadas anualmente em pacientes

diabéticos nos EUA^{1,10}. Esses dados implicam aspectos econômicos significativos, pois a recuperação de uma úlcera com cicatrização primária, por exemplo, custa de sete a dez mil dólares. O custo de uma amputação chega a 27 mil dólares e o custo de uma segunda amputação passa de 40 mil dólares, ou seja, o investimento no nível de atenção primária na prevenção da doença é fundamental.

Nos EUA, 50-70% de todas as amputações não-traumáticas ocorrem em pacientes diabéticos, e 77% dos pacientes com mais de 75 anos submetidos à amputação, apenas retornam aos seus lares mediante assistência social domiciliar. Dados ajustados para idade demonstram que o risco de um paciente diabético sofrer amputação em membro inferior é 15 vezes maior do que o observado em um paciente não diabético^{9,10}.

Os principais fatores etiopatogênicos envolvidos na ulceração do pé diabético são a neuropatia diabética, isquemia e infecção. A neuropatia é a principal causa dos problemas nos pés dos pacientes. Entretanto um pé com neuropatia ou isquemia não ulcera espontaneamente, sendo necessária a ação complementar de fatores ditos extrínsecos como traumas, caminhar descalço, calçados não apropriados associados a fatores intrínsecos como calos, diminuição da mobilidade articular e neurosteoartropatia de Charcot¹⁰.

Nessa população investigada a média de duração do diabetes foi de 7,9% anos e observou-se que 54,3% dos pacientes já apresentavam perda da sensibilidade protetora e mais de 28,6% tinham calosidades, fatores predisponentes para formação de úlceras^{7,10}.

As lesões dos pés nos diabéticos são as complicações que melhor podem ser prevenidas por atitudes educacionais, ressaltando que 80% a 90% das úlceras nos pés são precipitadas por trauma extrínseco, geralmente pelo uso de sapatos inadequados⁷. Apenas 65,7% dos pacientes na nossa avaliação apresentavam-se com sapatos adequados e o pior, apenas 28,6% deles realizavam o auto exame diário.

As micoses e lesões dermatológicas do pé são condições agravantes dos transtornos neuropáticos, isquêmicos ou de ambos, funcionando como portas de entrada para infecções. O aparecimento de manifestações cutâneas do diabetes afetam até dois terços dos pacientes com os dois tipos de diabetes tipo 1 e 2. As manifestações cutâneas do diabetes ocorrem em consequência de complicações microvasculares, comprometimento das cicatrização de feridas e de outros mecanismos não estabelecidos. Os pacientes portadores de diabetes apresentam alteração na produção de colágeno e cicatrização insatisfatória das feridas, fatos que acarretam grande quantidade de transtornos cutâneos⁹. Diversos autores relatam manifestações cutâneas do diabetes variando desde 30% até 71%^{3,5,8,7,12}. Essas alterações foram encontradas em grande frequência nessa população examinada.

Vários relatos atestam a problemática da negligência com o exame dos pés: uma avaliação em 14.539 indivíduos, conduzida pela Organização Mundial de Saúde (EUA), observou que apenas 6% dos exames foram documentados; outro relato mostrou que apenas 12% dos médicos examinam os pés dos pacientes assintomáticos⁷. Uma vez que a neuropatia diabética (ND) é considerada o fator permissivo principal para o desenvolvimento de ulcerações nos pés de paciente diabético é fundamental que uma avaliação neurológica anual seja efetuada, pois ausência de sintomas não exclui ND^{7,12}.

A avaliação neurológica básica realizada com o monofilamento de 10g para rastreamento dos pacientes com maior risco de ulceração é um teste simples, semiquantitativo, usado para avaliar a sensação de proteção plantar. Alguns estudos demonstram que a insensibilidade ao monofilamento

representa um risco 18 vezes maior para ulceração do pé^{7,8,12}. Apenas 45% dos pacientes apresentavam-se com limiar de proteção plantar preservado ao monofilamento.

Observamos nessa investigação que 74% dos pacientes responderam que seus pés nunca foram avaliados na consulta médica, alertando a necessidade de medidas preventivas e treinamento para nós profissionais da saúde.

Conclusão

No tratamento do pé diabético a meta maior não é apenas a cicatrização das úlceras, mas a identificação de quem pode desenvolvê-las e a prevenção da recorrência entre os pacientes que já apresentaram lesões, mas para isso é necessária a conscientização dos pacientes para o auto exame e dos profissionais da saúde para realizarem o exame clínico nos seus pacientes.

Agradecimento: Estatístico Responsável: Prof. MSc. Paulo Ricardo Bittencourt Guimarães (Dep. Estatística - UFPR)

Recebido em 12/02/2002

Revisado em 07/01/2003

Aceito em 03/03/2003

Referências Bibliográficas:

- 1- BILD, D.E.; SELBY, J.V.; SINNOCK, P.; BROWNER, W.S.; BRAVEMAN, P.; SHOWSTACK, J.A. Lower-extremity amputation in people with diabetes epidemiology and prevention. **Diabetes Care**, 12:24-31,1989.
- 2- BLOOMGARDEN, Z.T. The diabetic foot. **Diabetes Care**, 24:946-51, 2001.
- 3- BRAVERMAN, I. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. **Med Clin North Am.**, 55: 1019-1029, 1971.
- 4- Consenso Brasileiro sobre Detecção e Tratamento das Complicações Crônicas de Diabetes Mellitus. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, 43:7-20, 1999.
- 5- JELINEK, J. Skin disorders associated with diabetes mellitus. In Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus: Theory and Practice, edn 2. Edited by Rifkin H, Porte D. New York: Elsevier; 838-849, 1990.
- 6- KUMAR, S.; FERNANDO, D.J.; VEVES, A.; KNOWLES, E.A.; YOUNG, M.J.; BOULTON, A.J. Semmes-Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. **Diabetes Res Clin Pract.**, 13:63-7, 1991.
- 7- MACEDO, GEISA. Abordagem Clínica e Terapeutica do Pé Diabético in Villar, Lucio. Endocrinologia Clínica. Editora Medsi, Belo Horizonte, 671-685, 2001
- 8- ROMANO, G.; MORETTI, G.; DI BENEDETTO, A.; et al: Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. **Diabetes Res Clin Pract.**, 39:101-106, 1998
- 9- SPRAVCHIKOW, N.; SIZYAKOV, G.; GARTSBEIN, M.; et al: Glucose affects on skin keratinocytes: implications of diabetes skin complications. **Diabetes**, 50:1627-1635, 2001.
- 10- SUMPIO, B.E. Foot ulcers. **New England J Med.**, 343:787-93, 2000.
- 11- WROBEL, J.S.; MAYFIELD, J.A.; REIBER, G.E. Geographic variation of lower-extremity major amputation in individuals with and without diabetes in the medicare population. **Diabetes Care**, 24:860-4, 2001.
- 12- YOSIPOVICH, G.; HODAK, E.; VARDI, P.; et al.: The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications. **Diabetes Care**, 21:506-509, 1998.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

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:

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

06 Caberá ao Editor julgar textos demasiadamente longos, suprimindo - na medida do possível e sem cortar trechos essenciais à compreensão - termos, frases e parágrafos dispensáveis ao correto entendimento do assunto. O mesmo se aplica às tabelas excessivamente extensas, que possam ser consideradas parcial ou totalmente dispensáveis. 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 (Butterworths, 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 /n, nome do autor da obra, título do livro e demais indicações referidas acima.

Exemplo de citação de trabalho publicado em revista: 34. RUCH, T C. - Somatic sensation. In Ruch, T C., Patton, H. D., Woodbury, J. M., Towe, A. L.: Neurophysiology, Saunders, Philadelphia, 1963, pp 330-332

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.

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.