



ISSN 1517-6932

# ENDOCRINOLOGIA & DIABETES CLÍNICA E EXPERIMENTAL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO DE CURITIBA  
FACULDADE EVANGÉLICA DO PARANÁ

VOL. 5 - NÚMERO 1

DEZEMBRO, 2004

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

## Em 2005 Saúde e Paz!



Os anos de trabalho já me permitiriam o benefício da aposentadoria, entretanto a crença na participação e na divulgação de conhecimentos e o desejo de disponibilizá-los aos que cuidam de diabéticos, além do prazer do contato com colegas, conduziram-me à Presidência da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).

Agradecido e honrado aceitei o convite da Dra. Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama para integrar o corpo editorial da revista *Endocrinologia & Diabetes* e, com muito prazer, atendo o seu convite para escrever este editorial. Conheço o trabalho da Dra. Mirna há anos, desde que meu velho e querido professor Francisco Arduino, pioneiro da Diabetologia no Brasil, após uma visita ao serviço que ela começava a organizar, em conversa íntima em na sua sala, no Serviço de Diabetes do Instituto de Diabetes e Endocrinologia do Rio de Janeiro, me disse “esta jovem colega do Paraná tem conhecimentos, talento e organização, e seu serviço já é muito bom”. Na verdade, não sei se foram exatamente estas suas palavras, mas, sem dúvida, este era o sentido.

Ao ler uma revista tão bem elaborada, rica em informações científicas e culturais, confirmo o que ouvi do grande mestre. Fico envaidecido, como se já fosse parte do grupo há muitos anos. Ao lê-la me vem à cabeça o que disse com muita propriedade José Letamendi “Quem só medicina sabe, nem de medicina sabe”. Tenho aprendido muito com esta publicação e acrescentado cultura a minha atuação como médico.

Na qualidade de Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes, atendo ao convite para deixar registrado, em nome de todos os associados, o agradecimento pelo esforço que este grupo desenvolve para ampliar conhecimentos dos endocrinologistas e clínicos brasileiros.

A SBD tem como objetivo e missão dar apoio a toda divulgação de conhecimentos realizada de forma ética e responsável e que, por isso mesmo venha beneficiar médicos com conhecimentos científicos e, em consequência, seus pacientes, que bem orientados melhoram sua qualidade de vida.

Entendo o convite como uma homenagem ao trabalho que a atual diretoria da Sociedade Brasileira de Diabetes vem desenvolvendo e que tem se norteado por integrar colegas dos diferentes estados e estimulá-los a participar, na nossa sociedade, das atividades oferecidas e principalmente que contribuam com seu conhecimento. Abrimos canais, ampliando nosso site ([www.diabetes.org.br](http://www.diabetes.org.br)) confirmamos o Jornal da SBD como um veículo de informação dinâmica do que estamos realizando. Atraímos colegas para os nossos simpósios de atualização. Criamos departamentos que, aos poucos, estão adquirindo vida própria. Convidamos os profissionais da equipe de saúde a somar e a não competir, apontando-lhes como fazer. Não nos furtamos às parcerias éticas com entidades envolvidas com Diabetes. Apoiamos grupos fora da área universitária e a prova disso é que o prêmio de Educação em Diabetes da ALAD foi conferido a um grupo assistencial que nada tem a ver com a Universidade. Nossas publicações estão sendo orientadas para cobrir espaços não ocupados como o “Manual de Contagem de Carboidratos Regionalizado” assinado pelo Departamento de Nutrição.

Entendemos que nosso ideal só pode ser atingido divulgando e democratizando o conhecimento. É fundamental estimular especialistas a liderar, integrar médicos generalistas e componentes da equipe multiprofissional ao nosso grupo. Assim, entendemos estar contribuindo para melhorar a qualidade do tratamento dos diabéticos brasileiros, reduzindo o número e a gravidade das complicações.

Finalizo com o último parágrafo do texto que ficou conhecido como “Oração de Maimônides”, médico judeu que viveu e foi expulso da Espanha em torno de 1400 e que tem sido meu inspirador na prática médica. Recomendo que seja lido por todos:

**“Faz-me humilde em tudo, mas não na grande arte. Não deixes despertar em mim o pensamento de que já sei o suficiente, mas sim me dá forças, tempo e vontade para ampliar conhecimentos e adquirir outros novos. A ciência e a inteligência do homem conseguem cavar cada vez mais fundo.”**

O saber é de todos.  
Saúde para todos.

Leão Zagury  
Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes

## Desde quando o homem sabe contar o tempo e definir a passagem de cada ano?

O ser humano teve necessidade de contar o tempo desde o período Neolítico, quando os primeiros agricultores necessitaram do conhecimento das estações do ano para obter sucesso em suas plantações. Os diversos sistemas de contagem do tempo são chamados de calendário. O calendário moderno é do tipo solar baseando-se no movimento descrito pela Terra em torno do Sol. O dia é a mais antiga divisão do tempo, definida pela alternância cíclica da luz solar e da escuridão da noite e é, provavelmente, anterior a 8000 a.C. As fases da lua definiram os meses, e o ano baseou-se no movimento aparente do sol e no ciclo das estações. O mais antigo calendário solar foi desenvolvido no Egito por volta de 2773 a.C.

No ano de 46 a.C., devido as confusões geradas pelo calendário lunar dos romanos, Júlio César (100-44 a.C.) instituiu o calendário Juliano, conforme as recomendações do astrônomo Sosígenes de Alexandria (séc. I a.C.) que consistia no seguinte:

- o ano de 46 a.C. teve a duração prolongada: 445 dias;
- o ano passou a ser calculado em 365,25 dias;
- os doze meses passaram a ter a duração diferente, quase igual à que têm até hoje;
- o primeiro dia do ano, antes, 15 de março, foi fixado em 1º de janeiro;
- a cada quatro anos, para compensar a fração anual excedente (0.25 dias), foi instituído o ano de 366 dias, chamado de ano bissexto até hoje.

O Papa Gregório III (1502-1585 d.C.), em 1582, fez um novo ajuste no calendário, denominado agora de gregoriano:

\*10 dias do ano de 1582 foram suprimidos; o dia 4 de outubro foi seguido do dia 15 de outubro.

\*Os anos terminados em "00" e não divisíveis por 400 deixaram de ser considerados bissextos (1700, 1800 e 1900 d.C.), somente o 2000 d.C., foi considerado bissexto

O calendário gregoriano tem um excesso de 0.0003 dias sendo a diferença, de apenas 1.13 dias a cada 4000 anos, sendo o novo ajuste em 5582 d.C., daqui a 3578 anos.

O monge católico Dionísio, o Pequeno, em 523 decidiu efetuar a contagem a partir do nascimento de Jesus Cristo. Ele calculou que o nascimento de Cristo havia ocorrido em 753 *AVC* (*Ab Vrbe Condita*, isto é, desde a fundação da cidade de Roma), no dia 25 de dezembro, e fixou o início de um novo ano no dia 1º de janeiro do ano seguinte, o 754º da fundação de Roma. Este sistema de contagem do tempo, não foi aceito de imediato pelo sistema mandatário daquele tempo, a Igreja Católica, sendo admitido, somente, no século X d.C. pela Cúria Romana. No entanto, Dionísio, o Pequeno, cometeu um pequeno erro de cálculo: Jesus Cristo, na verdade, nasceu pouco antes de 749 *AVC*, quatro a oito anos antes da data "oficial". Por tradição, até hoje o ano 754 *AVC* continua sendo o "Ano 1" da Era Cristã.. Interessante notar que não existiu o "ano zero"; o dia 31 de dezembro de 1 a.C. foi seguido pelo dia 1º de janeiro de 1 d.C., portanto quem nasceu em março de 10 a.C. e morreu em abril de 20 d.C. terá vivido, não 30 anos e sim 29.

Este conhecimento nos dá idéia de quanto tempo os homens estão na terra e ainda não conseguiram encontrar fórmula da felicidade.

Tomara que este ano traga para nós uma pequena porção deste abstrato chamado **FELICIDADE!!!**

**Feliz ANO NOVO!**  
**Terra, 2005 d.C.**

Editores : Endocrinologia & Diabetes – Clínica e Experimental

Fonte: <http://warj.med.br/mus/pro02.asp> Home page "Grécia Antiga" Wilson Ribeiro Jr



**Endocrinologia & Diabetes  
Clínica e Experimental**

Editor Chefe

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama (FEPAR)

**Editores**

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

**Editores convidados**

Ana Lúcia Fedalto (UTP)  
Anelise R Budel (FEPAR)  
Carlos Caron (FEPAR)  
Carlos G.W.C. Marmanillo (HAC)  
Cesar Alfredo P. Kubiak (HNSG)  
Claudio Albino (UEM)  
Denis José Nascimento (UFPR)  
Dilermando Hopfer Brito (SEMPR)  
Edith Falcon de Legal (IPS - Asunción - PY)  
Hans Graf (UFPR)  
Henrique de Lacerda Suplicy (UFPR)  
João Carlos Simões (FEPAR)  
João Eduardo L. Nicoluzzi (HAC)  
Luis A B. Borba (HUEC)  
Luis Carlos Woelner (HNSG, UFPR)  
Marcos Pereira (FEPAR)  
Maria de Lourdes Pessole Biondo-Simões (PUCPR, UFPR)  
Milene Frey (UFPR)  
Paulo Rossi (FEPAR)  
Ricardo Ribeiro Gama (FEPAR)  
Sérgio Vencio - HAJ- (GOIÂNIA)  
Tatiana Zacharow (HUEC)

Colaboradores: Residentes de Endocrinologia e  
Diabetes - Hospital Universitário  
Evangélico de Curitiba  
Silviane Pellegrinello  
Sheyla Alonso

Consultoria: Maria Isabel S. Kinasz  
Maria da Conceição Kury da Silva  
(Bibliotecárias FEPAR)

Impressão: 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  
Juliana Filus Coelho  
Silviane Pellegrinello  
Sheyla Alonso  
Sergio Augusto de Lima  
Juarez Borato

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



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

**Sumário**

**Editorial**

Presidente Associação Brasileira de Diabetes.....317

Carta aos Nossos Leitores.....318

**Tópicos em Clínica Médica**

RELATO DE CASO: Amiloidose por Depósito de  $\beta_2$  Microglobulina.....320

**Tópicos em Nutrição**

ARTIGO ORIGINAL: Identificação dos Fatores de Risco de Anemia  
Ferropriva e Desnutrição Proteica em Pacientes Submetidos à  
Gastroplastia em Y-de-Roux Suplementados com Polivitamínicos  
e Poliminerais .....323

**Contribuição Original**

Doença de Paget do Osso.....328

**Artigo Original**

Hipoglicemia Reativa - Análise Crítica do Teste Oral  
de Tolerância à Glicose de 5 Horas.....331

**Educação em Diabetes**

Artigo Original: Monitorização Contínua de  
Glicose - Perfil de 10 Pacientes.....335

**Artigo de Revisão**

Homocisteína Plasmática como Fator de Risco  
para Aterotrombose.....338

**Capa**

Criança Brasileira

Em você a cada ano a esperança de um Brasil melhor!

# RELATO DE CASO

## AMILOIDOSE POR DEPÓSITO DE $\beta$ 2 MICROGLOBULINA

FERNANDA GUIDOLIN<sup>1</sup>  
CARLOS EDUARDO MAGRO<sup>1</sup>  
FRANCISCO BEZERRA NETO<sup>1</sup>  
THELMA L SKARE<sup>1</sup>

Descritores:  $\beta$ 2 microglobulina, Amiloidose, Diálise Renal  
Key words:  $\beta$ 2 microglobulin, Amyloidosis, Renal Dialysis

### Resumo

Descreve-se um caso de amiloidose por depósito de  $\beta$ 2 microglobulina em paciente portadora de insuficiência renal crônica submetida a tratamento por hemodiálise durante 18 anos. A seguir é feita uma pequena revisão desta patologia com enfoque especial na sua fisiopatologia. **Endocrinol. diabetes clin exp 2004:1: 320 - 322.**

### Abstract

We describe a case of  $\beta$ 2 microglobulin amyloidosis in a patient with chronic renal insufficiency treated with hemodialysis for 18 years. This is followed by a small literature review of this pathology with emphasis in its pathophysiology. **Endocrinol. diabetes clin exp 2004:1: 320 - 322.**

### INTRODUÇÃO

O depósito de  $\beta$ 2 microglobulina ( $\beta$ 2M) acontece em portadores de insuficiência renal crônica e causa uma forma peculiar de amiloidose que se caracteriza por depósito preferencial em tecidos osteoarticulares. É uma das principais complicações de pacientes submetidos à diálise por prolongados períodos de tempo. Esta afinidade seletiva da  $\beta$ 2M pelos tecidos ósseos e articulares é responsável por achados clínicos de síndrome do túnel do carpo, artralguas e artrites que podem tomar um caráter invalidante, periartrites, espondilaopatias destrutivas e presença de cistos ósseos que predis põem a fraturas<sup>1,2</sup>.

A amiloidose por  $\beta$ 2M pode ser encontrada de 3-5 anos após início da diálise, atingindo cerca de 100% dos pacientes após 20 anos<sup>1</sup>. Este material forma depósito de fibrilas curvilíneas que compõem nódulos ou feixes densamente agrupados<sup>1,3</sup>.

Descreve-se aqui o caso de uma paciente com depósito de  $\beta$ 2M diagnosticada 18 anos pós diálise e que se apresentou com artralguas, artrite e formação de múltiplos cistos ósseos em punhos e ombros. São discutidas, também, algumas características desta doença com ênfase nos processos envolvidos na sua fisiopatologia.

### DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente feminina, 48 anos, teve diagnóstico de insuficiência renal por glomerulonefrite crônica há 18 anos, tendo sido submetida à diálise por 2 anos e, posteriormente, sendo submetida a transplante renal. Cerca de 3 meses após o transplante sofreu rejeição e, desde então, reiniciou o programa de hemodiálise. Há 6 meses iniciou com queixas de dor importante em mãos, punhos, cotovelos e joelhos, de caráter simétrico e aditivo, com rigidez matinal de 2 horas. Não relatava envolvimento de interfalangianas proximais ou metacarpo-falangianas. Ao exame físico existia dor à mobilização de ambos os punhos, com restrição importante da flexo-extensão. No joelho direito existia discreto derrame articular. Fístula de hemodiálise funcionando em antebraço

direito. As manobras de Tinel e Phalen eram negativas. Estudo radiológico mostrou lesões líticas circunscritas sem bordos escleróticos em ossos escafoídes bilateralmente, em acetábulo femoral esquerdo e em ombro direito. (Figura 1).



Figura 1- RX de punho esquerdo mostrando lesão cística em escafoíde

Exames laboratoriais mostraram proteína C reativa de 96 mg/l, látex de 480 UI/ml,  $\beta$ 2-microglobulina de 43.800 ng/ml (valor normal de 1010 a 2730 ng/ml), anti-HVC positivo, ferritina de 432,88 ng/ml (normal até 233,1ng/ml), FAN negativo. Cálcio sérico de 9,3 mg/dl; fósforo de 4,2 mg/dl e dosagem de paratormônio de 34,2 pg/ml (valor normal de 12 a 72 pg/ml). Gasometria com pH 7,39 e bicarbonato de 22,6 mmol/ml. O ecocardiograma era normal. Punção do líquido articular, feita em joelho direito mostrou 3.200 cel/mm<sup>3</sup>. A paciente não permitiu biópsia sinovial.

Tendo em vista a presença de cistos em paciente com altos níveis séricos de  $\beta$ 2M e presença de glóbulos amiloidóticos no líquido sinovial em paciente com 18 anos de hemodiálise, o caso foi interpretado como amiloidose por  $\beta$ 2M. O tratamento proposto foi com corticosteróide em baixas doses e anti-inflamatórios não hormonais.

Apesar de a paciente possuir um fator reumatóide positivo, as alterações radiológicas encontradas não foram as consideradas típicas de artrite reumatóide (osteopenia justa articular e erosões). Tal positividade foi atribuída à ativação policlonal de linfócitos B, vista em portadores de hepatite C.

### DISCUSSÃO

A  $\beta$ 2M é uma cadeia polipeptídica de estrutura globular encontrada na superfície das células que expressam MHC classe I<sup>4</sup>. Ela não está envolvida diretamente no contacto com o antígeno, entretanto auxilia a estabilização do complexo associado com o mesmo<sup>4</sup>. Esta molécula destaca-se da superfície celular por um processo de proteólise, penetrando na circulação sanguínea onde circula na forma monomérica

<sup>1</sup> Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail: tskare@onda.com.br

e não ligada a proteínas<sup>5</sup>. A partir daí penetra em outros líquidos do corpo como líquido, líquido sinovial, seminal e amniótico, humor aquoso, saliva e colostro<sup>1</sup>.

A produção endógena diária da  $\beta$ 2M situa-se em torno de 50 a 200 mg<sup>5</sup>, mas pode ser estimulada por situações que causem ativação monoclonal ou policlonal de linfócitos como tumores, doenças inflamatórias como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, hepatites virais, doenças inflamatórias intestinais, etc<sup>1</sup>. No rim, a  $\beta$ 2M é prontamente filtrada pelos glomérulos, sendo em seguida reabsorvida e catabolisada pelas células do túbulo proximal<sup>1</sup>. O rim é o único órgão envolvido no seu catabolismo, o que explica o seu acúmulo quando há falência renal<sup>5</sup>.

O depósito de  $\beta$ 2M na insuficiência renal crônica acontece inclusive nos indivíduos que se submetem à hemodiálise e diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), porque nestes processos de filtração, a remoção desta substância é precária<sup>1</sup>. O tipo de membrana utilizada para a diálise pode acelerar ou retardar este acúmulo, mas não consegue evitá-lo. Assim, as membranas de cuprofan favorecem o seu aparecimento e as membranas de alto fluxo, como as de poliacrilonitrila, poliamida e polissulfona, retardam o mesmo<sup>1,6</sup>. No que consta às membranas de hemodiálise, a habilidade de depuração parece ser resultante do grau de porosidade das mesmas, além do que algumas, como as de poliacrilonitrila, têm a particularidade de causar uma menor ativação de frações do complemento e uma maior adsorção de impurezas contidas no líquido dialítico, o que parece ser importante no processo fisiopatológico, como será comentado mais tarde<sup>1</sup>.

O peritônio depura a  $\beta$ 2M de maneira um pouco mais eficiente que a membranas de hemodiálise. Além disso, pacientes tratados com CAPD costumam ter função renal residual melhor, o que explica o fato de, nesta forma de tratamento, a amiloidose por  $\beta$ 2M aparecer mais tardiamente<sup>1</sup>.

A acidose associada à insuficiência renal crônica favorece a amiloidose por  $\beta$ 2M porque aumenta a sua produção e o destacamento da mesma da membrana celular<sup>1,7</sup>. Além disso, a acidose favorece a auto agregação de fibrilas<sup>1,7</sup>. Idade avançada ao iniciar a diálise e tempo de duração da mesma são considerados fatores de risco importantes para o aparecimento desta patologia.

Com o nível sanguíneo aumentado, a  $\beta$ 2M se deposita em tecidos tendo um tropismo especial para tendões, sinóvias e ossos<sup>3</sup>. Uma vez ocorrido o acúmulo, o processo fisiopatológico parece obedecer a uma seqüência de eventos inflamatórios<sup>1,8</sup>.

Num primeiro momento existe apenas a deposição da substância, sem infiltrado inflamatório celular visível. Entretanto estudos recentes *in vitro* têm mostrado que estas fibrilas intactas de  $\beta$ 2M têm um potencial de induzir o processo inflamatório, porque aumentam a transcrição do RNA mensageiro da COX-2 e a indução na formação de metaloproteinase (MMP)-1<sup>2,3</sup>. A MMP-1 degrada o colágeno intersticial e destrói cartilagem e osso subcondral. Normalmente a sua atividade colagenolítica é contida por um inibidor natural, o TIMP1 (*tissue inhibitor of metalloproteinase*)-1, o qual não está aumentado de maneira correspondente nesta situação, permitindo a ação sem oposição da MMP-1<sup>3</sup>. Além da ação da  $\beta$ 2M sobre a MMP-1 e a COX-2, documentou-se que suas fibrilas também podem aumentar a liberação de VCAM (*vascular cell adhesion molecules*) a qual é considerada um evento importante no recrutamento das células inflamatórias para o local de deposição<sup>3</sup>.

Num segundo momento, a  $\beta$ 2M sofre alterações por

AGEs (produtos finais de glicosilação avançada ou *advanced glycation end products*). Acredita-se que as fibrilas modificadas atraem e estimulam os macrófagos a elaborar interleucina (IL)-1 e TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa). Estas citocinas, por sua vez, também contribuem para a degradação da matriz, reabsorção óssea e colaboram para a formação de cistos<sup>3</sup>. Uma pré-ativação dos monócitos circulantes agrava o processo inflamatório, que pode ser acionado pelo complemento ativado em maior ou menor grau pelas diferentes membranas de diálise ou, ainda, por impurezas contidas no líquido dialítico<sup>3</sup>. De uma maneira interessante, neste segundo estágio, as fibrilas de  $\beta$ 2M modificadas pelos AGEs inibem a expressão do VCAM-1, COX-2<sup>3</sup> e MMP-1<sup>8</sup>.

Não se pode esquecer que pacientes com insuficiência renal crônica freqüentemente têm associadas outras patologias como hiperparatireoidismo, e sobrecarga de ferro e alumínio, elementos estes que contribuem para a osteodistrofia óssea a qual promove uma exposição de estruturas ricas em colágeno o que pode favorecer a subsequente deposição da  $\beta$ 2M<sup>5</sup>.

Do ponto de vista articular, a estrutura inicial onde o depósito acontece é a cartilagem<sup>8</sup>. A  $\beta$ 2M se acumula tipicamente em uma orla delicada ao redor da superfície articular ou em forma de glóbulos nas porções mais profundas<sup>8</sup>. Os depósitos são mais densos próximos à inserção da membrana sinovial e, esta última pode se tornar hiperplásica. Mais tarde, fibroblastos da membrana sinovial captam a  $\beta$ 2M modificada pela AGE por um mecanismo que não está muito claro, mas que pode ser favorecido pela presença de receptores para AGE (RAGE). Somente após cerca de 10-15 anos de diálise estas substâncias são encontradas em arteríolas de aparelho gastrointestinal e em miocárdio<sup>8</sup>.

Na clínica da amiloidose por  $\beta$ 2M podem ser encontradas a síndrome do túnel do carpo, artropatias de articulações de grande e médio porte, espondiloartropatias, disfunção de estruturas periarticulares, cistos ósseos e, raramente, doença amiloidótica sistêmica<sup>5</sup>. As principais queixas articulares são as de artralgia e diminuição de mobilidade. Pode existir edema articular e, nesta situação, o líquido sinovial é do tipo não inflamatório, em cujo sedimento podem ser encontradas partículas que se coram pelo vermelho Congo. A espondiloartropatia afeta tipicamente a região cervical<sup>5</sup> e resulta da formação de múltiplos cistos que colapsam podendo tomar um caráter destrutivo. Depósitos de amilóide são vistos em ligamentos e discos intervertebrais<sup>5</sup>. Instabilidade da coluna cervical com compressão de medula é possível, porém rara, mas tem sido descrita como causa de óbito nestes pacientes<sup>9</sup>. Os cistos ósseos podem ser detectados por exames de imagens (RX, tomografia e ressonância magnética) e contêm fibrilas de  $\beta$ 2M, podendo causar fratura patológica<sup>5</sup>. O diagnóstico radiológico é feito pela presença de cistos em locais que não estão sujeitos a pressão e/ou contacto direto com sinóvia<sup>1</sup>.

## CONCLUSÃO

O tratamento da amiloidose por depósito de  $\beta$ 2 microglobulina é feito preferencialmente com transplante renal, o qual previne a progressão da doença, melhora a dor óssea, mas não leva ao desaparecimento de cistos<sup>5,10</sup>. Ajustes nas membranas de hemodiálise também são úteis. Antiinflamatórios não hormonais podem ser auxiliares no controle da dor e corticóide em baixas doses também tem sido usado com esta finalidade<sup>5</sup>. Intervenções cirúrgicas auxiliam em casos de síndrome do túnel do carpo, necessidade de estabilização da coluna cervical ou próteses articulares.

### Referências

- 1- MIYATA T, JADOUL M, KUROSZAWA K. Beta-2 Microglobulin in renal disease. **J Am Soc Nephrol** 1998; 9(9): 1723-35.
- 2- TOSHIMITSU N. Dialysis related amyloidosis: pathogenesis focusing on AGE modification. **Sem Dialysis** 2001; 14 (2): 123-126.
- 3- LONNEMANN G, KOCH KM. Beta-2 Microglobulin amyloidosis: effects of ultrapure dialysis and type of dialyser membrane. **J Am Soc Nephrol** 2002; 13 –S1: S-72-7.
- 4- BOLETTI V, GALLIONI M, GIOGETTI S, BRANCACELE D. Dynamic of Beta 2 microglobuline fibrils formation and reabsorption: The role of proteolysis. **Sem Dialysis** 2001; 14(2): 117-122.
- 5- FARREL J, BASTANI B. Beta 2 microglobulin amyloidosis in chronic dialysis patients: a case report and review of literature. **J Am Soc Nephrol** 1997; 8(3): 509-14.
- 6- BALINT E. Role of Beta 2 microglobulin in the immune response in renal osteodystrophy. **Sem Dialysis** 2001; 14(2): 113-116.
- 7- SONIKIAN M, GOGUSEV J, ZINGRAFF J et al. Potencial effect of metabolic acidosis on Beta-2 microglobulin generation: in vivo and in vitro studies. **J Am Soc Nephrol** 1996; 7 (2): 350-356.
- 8- MOE SS, CHEN NX. The role of the sinovium and cartilage in the pathogenesis of beta d-2 microglobulin amyloidosis. **Sem Dialysis** 2001; 14(2): 127-130.
- 9- DANESH FR, KLINKMANN J, YOKOO H. Fatal cervical spondyloarthropathy in a hemodialysis patient with systemic deposition of beta-2 microglobulin amyloid. **Am J Kidney Dis** 1999; 33(3): 563-566.
- 10- MOURAD J. Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse beta 2 microglobulin amyloidosis. **J Am Soc Nephrol** 1996; 7(5): 798-804.

Recebido em 30-11-2004

Revisado em 02-12-1004

Aceito em 06-12-2004

# TÓPICOS EM NUTRIÇÃO

## ARTIGO ORIGINAL

### IDENTIFICAÇÃO DOS FATORES DE RISCO DE ANEMIA FERROPRIVA E DESNUTRIÇÃO PROTÉICA EM PACIENTES SUBMETIDOS À GASTROPLASTIA EM Y-DE-ROUX SUPLEMENTADOS COM POLIVITAMÍNICOS E POLIMINERAIS

<sup>1</sup> ELIANE LIKA MIYAMOTO KOWALSKI

<sup>2</sup> ANDRÉ FERRARESSO PICCOLOMINI

Descritores: By-pass Gástrico em Y-de-Roux, Anemia Ferropriva, Desnutrição Proteica  
Key words: Roux-en-Y Gastric Bypass, Anemia, Iron- Deficiency, Protein Malnutrition

#### Resumo

Este trabalho teve como objetivo identificar os fatores de risco de anemia ferropriva e desnutrição protéica através de análise de correlação dos indicadores antropométricos, bioquímicos e clínicos e avaliar a adequação das suplementações polivitamínicas e poliminerais para prevenir carências nutricionais em pacientes submetidos à gastroplastia com derivação em Y-de-Roux. Realizou-se um estudo transversal com 12 pacientes do sexo feminino, pertencentes ao Serviço de Obesidade do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. A idade média era 45 anos e tempo médio pós-cirúrgico de 97 dias, sendo os pacientes atendidos no Ambulatório de Cirurgia Bariátrica da Clínica de Nutrição da Universidade Tuiuti do Paraná. Observou-se que os pacientes não apresentaram correlações antropométricas, bioquímicas e clínicas significativas que evidenciassem o risco de desenvolver anemia ferropriva e desnutrição proteica. Conclui-se que o uso adequado de suplementos nutricionais minimizam os riscos dos pacientes desenvolverem deficiências nutricionais. Devido a pequena amostra, recomenda-se que estudos mais abrangentes sejam realizados afim de ratificar os resultados obtidos. *Endocrinol. diabetes clin exp 2004;1: 323- 327.*

#### Abstract

This paper has the objective to identify the risk factors of anemia and proteic malnutrition through analysis of correlation of the anthropometric, biochemical and clinic indicators and to evaluate the adequacy of multivitamin and mineral supplements to prevent nutritional deficiencies in patients submitted to Roux-en-Y gastric bypass. A cross-sectional study was conducted with 12 female patients, that have belonged to Service of Obesity from Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. They were 45 years old and the mean time after surgery were of 97 days, and the patients were attended at Ambulatory of Bariatric Surgery of the Clinic of Nutrition from Universidade Tuiuti do Paraná. It was observed that the patients did not present significant correlations of anthropometric, biochemical and clinical dates that evidenced the risk to develop anemia and proteic malnutrition. It can be concluded that the adequate use of nutritional supplements minimizes the risks of the patients to develop nutritional deficiencies. Due to the small sample, it is recommended more studies to ratify this results. *Endocrinol. diabetes clin exp 2004;1: 323 - 327.*

#### INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença progressiva, multifatorial e de prevalência crescente<sup>1,2</sup>. Atualmente é considerada uma

epidemia mundial, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento<sup>2,3</sup>.

Devido ao insucesso dos tratamentos clínicos para a obesidade, como dietas hipocalóricas associadas à prática de atividade física e fármacos,<sup>4</sup> a cirurgia bariátrica tem sido largamente utilizada no tratamento da obesidade mórbida. A técnica cirúrgica mais empregada é a de Capella, procedimento este que consiste na separação da porção do cárdia do restante do estômago, construindo assim, um novo reservatório de aproximadamente 30 ml, que é anastomosado ao jejuno, desviando desta maneira o duodeno e jejuno proximal<sup>5,6</sup>. Esta técnica permite a perda de peso suficiente para reduzir o risco de mortalidade e co-morbidades decorrentes da doença, além de proporcionar melhor qualidade de vida<sup>7,8</sup>. Porém, por se tratar de uma técnica cirúrgica mista, com restrição gástrica e desvio intestinal, os pacientes podem vir a apresentar intolerâncias alimentares, ingestão calórica inadequada, insuficiência pancreática exócrina, assincronismo entre alimentos e suco pancreático secretado, diminuição da acidez gástrica, tempo de trânsito intestinal reduzido, modificações da microflora intestinal, alterações gastrointestinais endócrinas e fisiológicas que acarretam no surgimento de doenças carenciais, tais como anemias e desnutrição<sup>9,10,11,12,13,14</sup>.

Considerando essas alterações, o uso de suplementos nutricionais pré e pós-cirúrgicos são fundamentais para prevenção de carências nutricionais. Os suplementos são idealmente utilizados juntamente na evolução da dieta para a consistência pastosa, ou seja, após quinze dias de dieta líquida, ou até a primeira semana de pós-operatório, se bem toleradas pelo paciente<sup>9</sup>.

O objetivo deste trabalho é identificar os fatores de risco de anemia e de desnutrição através de análise de correlação dos indicadores antropométricos, bioquímicos e clínicos e avaliar a adequação das suplementações polivitamínicas e poliminerais como medidas preventivas de carências nutricionais.

#### PACIENTES E MÉTODOS

Realizou-se um estudo transversal, no período de março a julho de 2004 com 12 pacientes pertencentes ao Serviço de Obesidade do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Estes tinham sido submetidos à gastroplastia com derivação em Y-de-Roux, e atendidos, posteriormente, no Ambulatório de Cirurgia Bariátrica na Clínica de Nutrição da Universidade Tuiuti do Paraná. Este tipo de atendimento faz parte do protocolo do Serviço de Obesidade do HUEC<sup>29</sup>, sendo os pacientes acompanhados por uma equipe multiprofissional no pré e pós-cirúrgico. A idade média dos 12 participantes foi de 45 anos, com tempo médio pós-

<sup>1</sup> Curso de Nutrição – Universidade Tuiuti do Paraná

<sup>2</sup> Serviço de Obesidade Hospital Universitário Evangélico de Curitiba-HUEC - Curso de Nutrição – Universidade Tuiuti do Paraná

E-mail: andre.piccolomini@utp.br





operatório de 97 dias e Índice de Massa Corporal (IMC) médio pré-cirúrgico de 44,22 Kg/m<sup>2</sup>.

A amostra foi selecionada aleatoriamente, respeitando os critérios de inclusão (sexo feminino, procedimento cirúrgico por técnica de Capella e uso de suplementos polivitamínicos e poliminerais) e de exclusão (ausência de dados antropométricos e bioquímicos em intervalo de 2 meses antes e/ou após presença de sinais clínicos de anemia e desnutrição, referidos durante entrevista e uso de suplementos protéicos). Para adotar o intervalo da coleta dos dados antropométricos e bioquímicos, seguiu-se o protocolo do Serviço de Obesidade do HUEC (SOBESSE-HUEC) com correção de carência de ferro, de folato, de vitamina B12 e de desnutrição protéica antes dos pacientes serem submetidos à cirurgia<sup>29</sup>.

Todos os pacientes, após a cirurgia, faziam uso de suplementos polivitamínicos e poliminerais quando atendidos na Clínica de Nutrição.

Elaborou-se um questionário com duas partes, sendo a primeira aplicada a todos os indivíduos que respeitavam o critério de inclusão. Na primeira parte foram investigados: sexo, idade, período pós-operatório para caracterização da amostra, presença de intolerância a alimentos protéicos, uso de polivitamínicos e poliminerais e os principais sinais e sintomas clínicos decorrentes da deficiência protéica e férrica. Estes foram divididos em 7 classes: fâcies, pele, cabelo, unhas, membros inferiores, função respiratória e cicatrização. O questionário foi aplicado durante atendimento ambulatorial na Clínica de Nutrição, considerando apenas o critério de inclusão. Os sinais clínicos investigados para cada classe estão demonstrados na Tabela 1.

**Tabela 1:** Sinais e sintomas clínicos pesquisados

| CLASSES             | SINAIS E SINTOMAS   | PROVÁVEL DEFICIÊNCIA NUTRICIONAL                              |
|---------------------|---|---|
| Fâcies              | Aspecto cansado<br>Seborréia nasolabial<br>Edema<br>Palidez   | Proteína<br>Ferro e Proteína<br>Proteína e B12<br>B12 e Ferro |
| Pele                | Palidez cutânea (regiões palmares e plantares)<br>Seca com aspecto de celofane  | Ferro<br>Proteína   |
| Cabelo              | Perda de brilho / seco<br>quebradiço<br>Despigmentação em faixas transversais<br>fácil de arrancar (sem dor)<br>Queda de cabelo | Proteína<br>Proteína<br>Proteína, Ferro, Zinco                |
| Unhas               | Quebradiças / fracas<br>Rugosas<br>Manchas brancas  | Ferro e Proteína<br>Proteína<br>Proteína e Zinco              |
| Membros Inferiores  | Edema   | Proteína e B12  |
| Função Respiratória | Dificuldade sem esforço<br>Dificuldade com esforço  | Ferro e Proteína  |
| Cicatrização        | Lenta   | Proteína e Zinco  |

Adaptado de: Garrido Júnior (2003)<sup>9</sup>; Duarte et al. (2002)<sup>15</sup>; Heimbürger et al. (1997)<sup>16</sup>; Teixeira Neto (2003)<sup>17</sup>.

A segunda parte abordou dados antropométricos e exames bioquímicos, coletados dos prontuários dos pacientes, respeitando o critério de exclusão. Na avaliação antropométrica registrou-se nos períodos pré e pós-cirúrgicos: peso (Kg), estatura (m), índice de massa corporal (IMC) em Kg/m<sup>2</sup>, peso ideal (Kg) e % de peso perdido em relação ao peso inicial. O peso ideal é calculado multiplicando a estatura em m<sup>2</sup> pelo IMC desejável em Kg/m<sup>2</sup>. O valor do IMC desejável é baseado na compleição óssea do paciente. A porcentagem de peso perdido foi calculada subtraindo o peso atual do peso antes da cirurgia e o produto da subtração (peso perdido) calculado em proporção percentual ao peso pré-cirúrgico. Avaliou-se também a composição corporal dos pacientes através do exame de bioimpedância, realizado com aparelho da marca RJL System. Os índices pesquisados foram: % gordura, gordura (Kg), % massa magra, massa magra (Kg) e % água corporal total. Os valores de referência

para % gordura, % massa magra e % água corporal estão demonstrados na Tabela 2.

Os exames bioquímicos avaliados foram albumina sérica (g/dl), transferrina (mg/dl), ferro sérico (g/dl), hemoglobina (g/dl), hematócrito (%), volume corpuscular médio (mm<sup>3</sup>/eritrócitos) e ferritina (g/l). Os valores de referência dos exames bioquímicos estão demonstrados na Tabela 2.

**Tabela 2:** Valores de referência da bioimpedância e dos exames bioquímicos para o sexo feminino.

| Variáveis                      | Valores de Referência                |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Bioimpedância</b>           |                                      |
| % gordura                      | 21 – 27 %                            |
| % massa magra                  | 71 – 79 %                            |
| % água                         | 50 – 55 %                            |
| <b>Bioquímicas</b>             |                                      |
| Albumina                       | 3,2 – 4,5 g/dl                       |
| Transferrina                   | 200 - 400 g/dl                       |
| Ferro sérico                   | 37 - 170 g/dl                        |
| Hemoglobina                    | 12 - 16 g/dl                         |
| Hematócrito                    | 35 - 45 %                            |
| Volume Corpuscular Médio (VCM) | 87 - 103 mm <sup>3</sup> /eritrócito |
| Ferritina                      | 10 - 64 g/l                          |

Fonte: Martins (2003)<sup>18</sup>.

### Análise Estatística

Os indicadores antropométricos, bioquímicos e clínicos foram correlacionados, utilizando o coeficiente de correlação de Pearson, que permite a medida do grau de relação linear entre duas variáveis quantitativas. Devido a pequena amostra, a análise estatística foi baseada em valores de correlação acima de 0,6 para tendência positiva, ou valores menores que - 0,6 para tendência negativa.

### RESULTADOS

Na análise descritiva da amostra (Tabela 3), nota-se elevado % de gordura (% G) e reduzida % de massa muscular (% MM) e % de água corporal total (% ACT) em relação aos valores de referência apresentados na Tabela 2. Quanto aos exames bioquímicos, os valores médios estão dentro dos intervalos de referência anteriormente mencionados.

**Tabela 3:** Análise descritiva da amostra

| Variáveis / Indicadores           | Média  | Desvio-Padrão |
|-----------------------------------|--------|---------------|
| <b>Antropométricas</b>            |        |               |
| Peso Pré (Kg)                     | 115,91 | 16,10         |
| Peso Atual (Kg)                   | 95,78  | 18,75         |
| Peso Ideal (Kg)                   | 62,08  | 4,97          |
| Estatura (m)                      | 1,61   | 0,06          |
| % Peso Perdido                    | 16     | 8             |
| IMC pré (Kg/m <sup>2</sup> )      | 44,22  | 5,41          |
| IMC atual (Kg/m <sup>2</sup> )    | 36,88  | 5,38          |
| % água                            | 42,08  | 2,02          |
| % MM                              | 57,41  | 2,71          |
| % G                               | 42,58  | 2,7           |
| <b>Bioquímicas</b>                |        |               |
| Albumina (g/dl)                   | 4,11   | 0,63          |
| Transferrina(g/dl)                | 220,80 | 66,70         |
| Ferro (g/dl)                      | 61,97  | 21,72         |
| Hemoglobina (g/dl)                | 13,43  | 1,11          |
| Hematócrito (%)                   | 40,21  | 2,99          |
| VCM (mm <sup>3</sup> /eritrócito) | 87,68  | 3,50          |
| Ferritina (g/l)                   | 154,32 | 111,36        |
| <b>Clínicas</b>                   |        |               |
| Sinais e sintomas clínicos        | 10,5   | 8,58          |

Do total de 24 sinais e sintomas clínicos questionados (Tabela 1), os pacientes apresentaram uma média de 10,5 alterações (Tabela 3). A distribuição desses sinais e sintomas

clínicos estão apresentadas na Tabela 4, na qual verifica-se maior número de alterações no cabelo (30%), seguido de pele (20%).

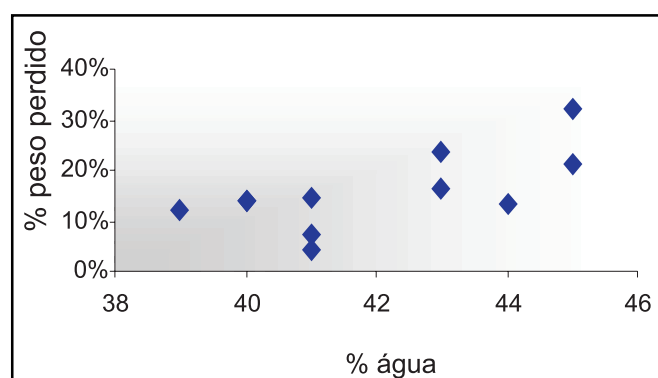
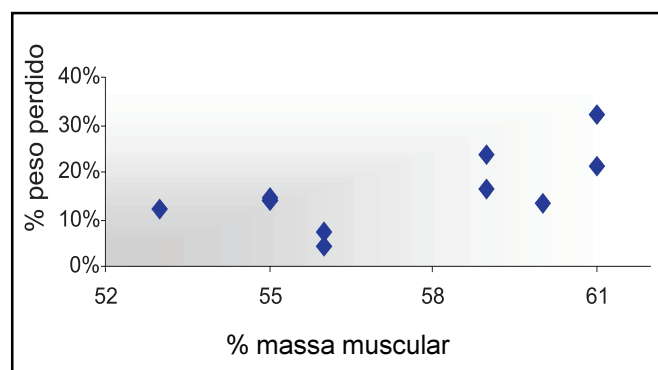
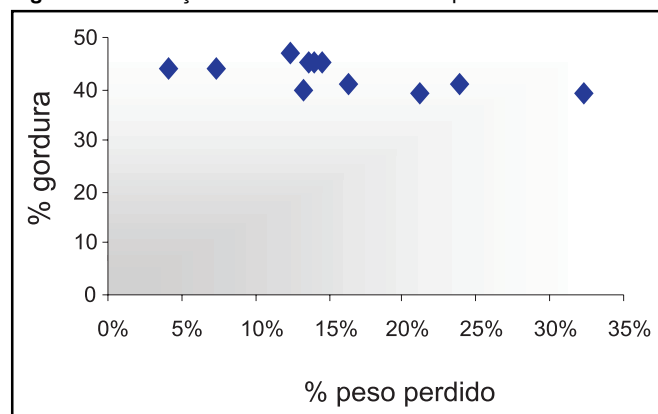
A intolerância a carne vermelha também foi investigada no presente estudo, por se tratar de um alimento fonte de aminoácidos e ferro heme, oligoelementos essenciais no metabolismo de síntese protéica e de hemoglobina. No presente estudo 67% dos pacientes relataram apresentar dificuldade para ingerir carne vermelha.

**Tabela 4:** Distribuição dos sinais e sintomas clínicos

| Sinais e Sintomas   | nº de ocorrência | Valor%     |
|---------------------|------------------|------------|
| Cabelo              | 25               | 30         |
| Pele                | 16               | 20         |
| Fácies              | 14               | 17         |
| Unhas               | 11               | 13         |
| Cicatrização        | 4                | 5          |
| Membros inferiores  | 3                | 4          |
| Função respiratória | 1                | 1          |
| <b>Total</b>        | <b>82</b>        | <b>100</b> |

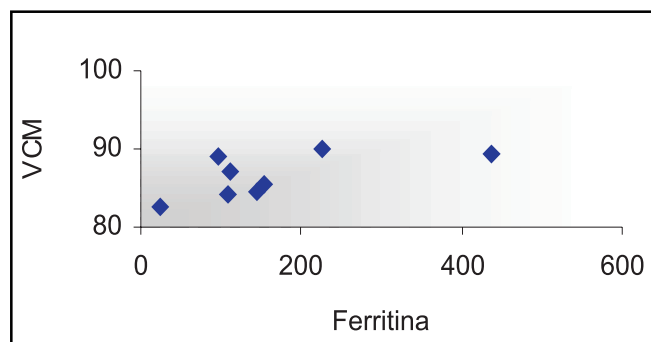
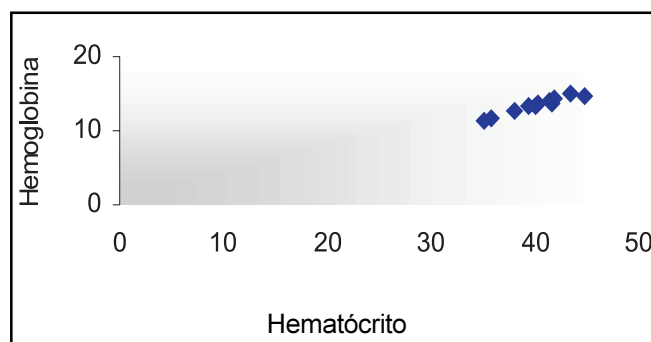
Ao analisar as relações entre as variáveis antropométricas, verifica-se tendência de correlação negativa entre % peso perdido e % gordura ( $R = -0,65$ ) e correlações positivas para % peso perdido e % massa muscular ( $R = 0,65$ ) e % água ( $R = 0,67$ ) demonstrados na Figura 1.

**Figura 1:** Correlação entre as variáveis antropométricas



Quanto às variáveis bioquímicas, não houve correlação significativa entre albumina e transferrina e entre ferro sérico e ferritina. Houve uma tendência para correlação positiva entre hematócrito e hemoglobina ( $R = 0,98$ ), sugerindo que quanto maiores os valores de hemoglobina maiores serão os de hematócrito (Figura 2).

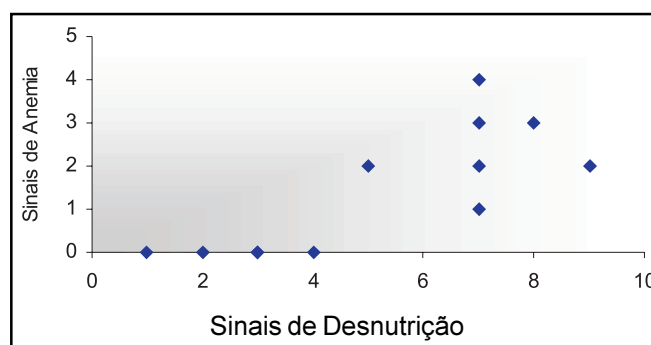
**Figura 2:** Correlação entre variáveis bioquímicas



Para as variáveis clínicas, apenas fácies e pele apresentaram tendência positiva para estarem correlacionadas.

Houve correlação entre sinais de anemia ferropriva e desnutrição protéica ( $R=0,79$ ), Figura 3.

**Figura 3:** Correlação entre sinais de anemia e desnutrição



## DISCUSSÃO

A cirurgia bariátrica não deve ser interpretada como o tratamento final de uma situação crônica com alto índice de morbi-mortalidade, pois, mesmo após a perda de peso, ainda é necessária a atuação de uma equipe multidisciplinar no seguimento deste paciente encarando-o como um indivíduo de alto risco para desenvolver deficiência nutricional e vitamínica.

A presença de intolerância alimentar é comum para maioria dos pacientes, sendo a carne vermelha o principal alimento de intolerância. Com a menor secreção de HCl e gastrina, ocorre redução da pepsina, enzima que permite a degradação do colágeno, a principal proteína do tecido conjuntivo das carnes<sup>12</sup>. Além disso, com a exclusão da passagem do alimento pelo duodeno, a liberação da bile e de enzimas pancreáticas e a sua mistura com os alimentos ingeridos são retardadas, não ocorrendo adequada digestão

de gorduras e proteínas<sup>13</sup>. Estudo preliminar realizado por Piccolomini *et al.*<sup>14</sup> mostrou que 88,9% dos pacientes que realizaram cirurgia bariátrica apresentaram intolerância a carnes. Outro estudo mostrou que experiências negativas com determinados alimentos fazem com que os pacientes tenham receio de ingeri-lo novamente, retardando sua introdução e consumo na dieta, podendo com isso acentuar a deficiência protéica e vitamínica<sup>19</sup>.

No presente estudo, o encontro das tendências de correlações entre as variáveis antropométricas sugere perda de gordura com preservação ou aumento de massa muscular e água, sendo que estes já são resultados esperados devido a fisioterapia e acompanhamento dietoterápico. Porém, por se tratar de um período pós-cirúrgico curto, essas correlações positivas podem ser conseqüências apenas da redução percentual de gordura e não do aumento de massa muscular e água, que pode estar reduzida nos primeiros 90 dias pós-cirúrgico<sup>21</sup>. Resultados semelhantes foram encontrados<sup>20</sup> quando analisaram compartimentos corpóreos em porcentagens. Não houve neste estudo correlações estatisticamente significativas entre % peso perdido, massa muscular (Kg) e gordura (Kg), o que melhor caracterizaria a perda de peso em relação a composição corporal.

A albumina e a transferrina refletem o estoque de proteína visceral. A albumina corresponde a mais de 50% das proteínas plasmáticas<sup>22</sup>, a carência de aminoácidos reflete substancialmente em sua síntese em nível hepático. Por possuir uma vida média de 18 a 21 dias<sup>23</sup>, não é um bom marcador de desnutrição aguda. A produção hepática de proteínas é influenciada por outros inúmeros fatores além do estado nutricional, incluindo alterações da função hepática, nefropatia e estados de inflamação e infecção. Os obesos podem apresentar diminuição da albumina (proteína reagente de fase aguda de infecção e inflamação), devido a insulino-resistência com agressão endotelial característica de aterosclerose<sup>28</sup>. Portanto, a albumina por si só não reflete estado de nutrição neste tipo de paciente a não ser que esteja extremamente baixa (< 3 mg/dl). No obeso, pós-cirurgia, pode ainda ser um marcador de fibrose hepática devido a esteato-hepatite não alcoólica e também marcador de perda óssea aguda pós-operatória<sup>26,27</sup>.

Pelo protocolo do SOBESE-HUEC<sup>29</sup>, todos os pacientes que tiverem albumina menor ou igual a 3,6 mg/dl serão repostos antes e imediatamente após a cirurgia, principalmente aqueles que apresentarem alterações nas transaminases hepáticas (ALT e AST) ou na Gama-GT, associados a ecografia hepática positiva para doença esteatótica não alcoólica. Isto explicaria a albumina normal neste grupo de pacientes.

Na anemia ferropriva, os valores de ferro e ferritina estão diminuídos devido a carência de ferro. Vale ressaltar que a anemia ferropriva caracteriza-se pela redução de ferritina, ferro sérico, hemoglobina e volume corpuscular médio, juntamente com aumento da capacidade de transporte de ferro<sup>24</sup>. Porém as tendências para correlações ocorreram somente para hematócrito e hemoglobina e para hemoglobina e volume corpuscular médio. O hematócrito consiste na proporção do volume de uma amostra de sangue ocupada por eritrócitos<sup>25</sup>. A hemoglobina é uma proteína que constitui cerca de 33% do volume celular das hemáceas, ou seja, quanto maior a quantidade de hemoglobina, maior será o valor de hematócrito. A hemoglobina e o volume corpuscular médio não são preditivos para deficiência de ferro, pois, quando diminuídos mostram anemia já instalada. A deficiência de ferro ocorre em 50% dos pacientes ao longo do tempo e se manifesta em até seis meses após a cirurgia<sup>9</sup>. A ferritina reflete o armazenamento do ferro. Em estados de carência de ferro encontra-se diminuída. No entanto, no obeso, o encontro de uma ferritina normal ou até mesmo elevada é comum. A ferritina também é uma proteína pró-

inflamatória, estando elevada em situações de agressão ao endotélio como na aterosclerose, e em situações tais como a esteatose hepática não alcoólica, situações comuns em tais pacientes<sup>27,28</sup>. A relação VCM e ferritina positiva (R = 0,63), pode indicar que quanto maior o estoque de ferro, maior a quantidade de hemoglobina nos eritrócitos, refletindo em valor de VCM aumentado. Não podemos esquecer que no relato não foram discutidos a presença de doença hepática não alcoólica.

Quanto a tendência para correlação positiva entre sinais de anemia e desnutrição, é condizente com um estudo realizado por Cambi *et al.*<sup>21</sup>, com pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, onde foi verificado que 43,3 % dos pacientes apresentavam anemia ferropriva e 56,7 % alopecia. Além disso, 100% da população estudada tinham complicações nutricionais advindas da má absorção de nutrientes e também da provável ingestão alimentar deficitária.

É importante ressaltar, neste estudo, a reposição de ferro pré e pós-operatória imediata, sempre que o ferro encontrava-se em níveis menores que 60 mg/ml.

A correlação entre o aspecto da fâcies e da pele indica que ambos estão envolvidos em processo de anemia e desnutrição<sup>9,15,17</sup>.

Lembramos que neste relato não foram realizadas dosagens plasmáticas de zinco e vitamina B12, cujas deficiências podem alterar tanto a pele como os fâneros. É importante chamar a atenção que perguntas simples sobre a situação do cabelo e unhas ou a simples observação da fâcies e da cor da pele podem trazer importantes informações sobre a necessidade de intervenção no plano dietético do paciente.

Vários estudos comprovam<sup>21</sup> que a cirurgia bariátrica pode reduzir ou erradicar as co-morbidades inerentes à obesidade. Por outro lado, pode também provocar deficiências nutricionais importantes, principalmente se os pacientes não forem orientados quanto a suas necessidades de suplementação nutricional adequada<sup>28</sup>. Neste estudo, o uso de polivitamínicos e poliminerais pelos pacientes e o seguimento pela equipe multiprofissional podem ter sido os responsáveis pelos resultados encontrados.

Para Cruz & Morimoto<sup>19</sup>, a cirurgia bariátrica não finaliza o tratamento da obesidade, pelo contrário, é o início de um período de um a dois anos de mudanças comportamentais, alimentares e de exercícios, com monitoração regular por uma equipe multidisciplinar de profissionais da saúde.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que os pacientes não apresentaram alterações antropométricas, bioquímicas e clínicas significativas que evidenciassem a ocorrência de anemia ferropriva e desnutrição protéica no tempo pós-cirúrgico estudado, indicando que a suplementação prescrita pode estar adequada. Os suplementos associados com as orientações alimentares podem gerar balanço positivo sobre os mecanismos de má digestão e absorção de alimentos fontes de ferro e proteínas, dentre eles a carne vermelha.

## Referências

- 1- MANCINI MC. Obstáculos diagnósticos e desafios terapêuticos na paciente obeso. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo** 2001; 6: 584- 608.
- 2- PEREIRA LO; FRANCISHI RPP; LANCHI JÚNIOR AH. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo** 2003; 2: 111-1 26.
- 3- FRANCISCHI RPP; PEREIRA LO; KLOPLER M; SANTOS RC; VIEIRA P; LANCHI JÚNIOR AH. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Revista de Nutrição** 2000; 1: 17- 28.

- 4- FONSECA JGM. **Clínica Médica**. São Paulo: Medsi 2001; 290- 295.
- 5- CROWLEY L.; SEAY J; MULLIN G. Late effects of gastric bypass for obesity. **The American Journal of Gastroenterology** 1984; 11:850- 860.
- 6- KENLER HA; BROLIN RE; CODY RP. Changes in aeting behavior after horizontal gastroplasty and Roux–en-Y gastric bypass. **American Journal Clinical of Nutrition** 1990; 52: 87- 92.
- 7- BALSIGER BM; MURR MM; POGGIO JL; SARR MG. Bariatric Surgery. **Medical Clinics of North América** 2000; 2.
- 8- SEGALA; FANDINO J. Indicações e contra-indicações para realização das operações bariátricas. **Revista Brasileira de Psiquiatria** 2002; 24: 68- 72.
- 9- GARRIDO JÚNIOR AB. **Cirurgia da Obesidade** São Paulo: Atheneu; 2003; 255-270.
- 10- LEVI D; GOODMAN ER; PATEL M; SAVRANSKYYS. Critical care of the obese and bariatric surgical patient. **Critical Care Clinics** 2003; 1.
- 11- STOCKER DJ. Management of the bariatric surgery patient. **Endocrinology and Metabolism Clinics** 2003; 2.
- 12- PAPINI-BERTO SJ; BURINI RC. Causas de desnutrição pós-gastrectomia. **Arquivos de Gastroenterologia** 2001; 4: 272- 275.
- 13- KAMIJI MM; OLIVEIRA RB. Estado nutricional e avaliação dietética de pacientes gastrectomizados. **Arquivos de Gastroenterologia** 2003; 2: 85- 91.
- 14- PICCOLOMINI AF; TEIG S; GUAITA GO; ANJOS MCR; ESPOSITO JMR; COSTA EMC; NASSIF PA; GAMA MPR. Estudo preliminar sobre intolerâncias alimentares e seus mecanismos fisiológicos em pacientes obesos mórbidos submetidos a gastroplastia com derivação intestinal em Y-de-Roux. **Endocrinol e diabetes clín exp** 2003; 2:114-117.
- 15- DUARTE AC; CASTELLANI FR. **Semiologia Nutricional**. Rio de Janeiro: Axel; 2002.
- 16- HEIMBURGER DC; WEINSIER RL. **Handbook of Clinical Nutrition**. Mosby; 1997; 183- 208.
- 17- TEIXEIRA NETO F. **Nutrição Clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003; 164-169.
- 18- MARTINS C; MOREIRA SM; PIEROSAN SR. **Interações Droga Nutrientes** Curitiba: Nutroclínica; 2003.
- 19- CRUZ MRR; MORIMOTO IMI. Intervenção nutricional no tratamento cirúrgico da obesidade mórbida: resultados de um protocolo diferenciado. **Revista de Nutrição**; 2004; 2: 263-272.
- 20- PICCOLOMINI A; SANTANA WA. Estudo preliminar dos efeitos na composição corporal de mulheres submetidas a gastroplastia em Y-de-Roux. **Endocrinol. diabetes clín. Exp** 2003; 1: 20- 23.
- 21- CAMBI MPC; MICHELS G; MARCHESINI JB. Aspectos nutricionais e de qualidade de vida em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica** 2003; 1: 8- 15.
- 22- TORTORA GJ. **Corpo Humano: fundamentos de anatomia e fisiologia**. Porto Alegre: Artmed; 2000; 321- 340.
- 23- BUCHMAN AL. **Manual de Suporte Nutricional**. São Paulo: Manole; 1998; 1- 10.
- 24- SILVA PH, HASHIMOTO Y. **Interpretação Laboratorial do Eritrograma**. Lovise; 1999; 70- 92.
- 25- SOARES JLMF; PASQUALOTTO AC; ROSADD; LEITE VRS. **Métodos de Diagnóstico: consulta rápida**. Porto Alegre: Artmed; 2002.
- 26- **National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)** Information Center [www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov). – acessado em novembro 2004.
- 27- MARCEAU P; HOULD FS; LEBEL S; MARCEAU S; BIRON S. Malabsorptive obesity surgery. **Surg Clin North Am** 2001; 81: 1113- 27.
- 28- STOCKER DJ. Management of the bariatric surgery patient. **Endocrinology and Metabolism Clinics** 2003; 32: 437- 7.
- 29- GAMA MPR, CARDOSO CR, ALVES PA, SAITO L, SUGUIURA CA, PICCOLOMONNIA, NASSIF P, ROCHAA. Efeitos da cirurgia bariátrica em obesos mórbidos: redução da insulino rsitência e melhora do perfil lipídico. **Endocrinol. diabetes clín. Exp** 2002; 2:13-20

Recebido em 08-11-2004

Revisado em 16-11-2004

Aceito em 29-11-2004

# CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL

## DOENÇA DE PAGET DO OSSO

MARCELO KUZMICZ<sup>1</sup>  
GLENE LOPES BIAGINI<sup>2</sup>

Unitermos: Doença de Paget, Bisfosfonados, Osteíte Deformante  
Key Words: Paget's Disease, Bisphosphonates, Osteitis Deformans

### Resumo

A doença de Paget é um distúrbio esquelético focal caracterizado por uma taxa acelerada de remodelação óssea. A reabsorção e a formação de osso excessivas podem ser sintomáticas e em alguns casos levar a uma incapacidade severa.

Esta revisão apresenta alguns aspectos da etiologia, epidemiologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento da doença de Paget. *Endocrinol. diabetes clin exp 2004:1: 328-330.*

### Abstract

Paget's disease is a focal skeletal disorder characterized by an accelerated rate of bone turnover. It causes both excessive resorption and formation of bone, when there are symptoms they can lead to severe disability.

This review presents some aspects of etiology, epidemiology, clinical burden, diagnosis and treatment of Paget's disease. *Endocrinol. diabetes clin exp 2004:1: 328-330.*

### INTRODUÇÃO

Em 1876, Sir James Paget descreveu 5 casos de uma doença óssea previamente desconhecida, a qual denominou de *osteitis deformans* e sugeriu que nesta doença ocorre um processo inflamatório acompanhado de degradação e construção óssea<sup>1</sup>. Mais tarde a doença recebeu seu nome e foi definida como desordem esquelética focal caracterizada por reabsorção e formação óssea excessivas, resultando em um padrão de osso lamelar em mosaico e associado a um aumento de fluxo sanguíneo e tecido fibroso na medular adjacente<sup>2</sup>.

### EPIDEMIOLOGIA

A doença de Paget é mais freqüente em indivíduos idosos, com leve predomínio no sexo masculino, de origem anglo-saxônica, branca e habitante de áreas urbanas<sup>3</sup>. Diferença da doença de Paget juvenil, também chamada de hiperfosfatase ou hiperostose cortical deformante juvenil, uma doença autossômica recessiva na qual mutações do gene da osteoprotegerina levam a um quadro de remodelação óssea focal e fosfatase alcalina elevada, em crianças e adolescentes<sup>4</sup>.

### ETIOLOGIA

Alguns estudos sugeriram o papel de infecções virais na patogênese da doença de Paget principalmente da família *Paramyxoviridae*, entre eles o vírus sincicial respiratório, vírus *canine distemper* e vírus do sarampo, porém estes estudos, são inconclusivos<sup>5,6,7,8</sup>.

Também foram identificadas associações genéticas devido a maior incidência em certas famílias e investigação de alguns *loci* nos genes 18, 6 e 5<sup>9</sup>, associados aos genes dos receptores de estrógeno, vitamina D e do cálcio-sensor<sup>14</sup>. O restante dos casos ocorre de maneira

esporádica e não tem causa identificável<sup>10</sup>.

### MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes é assintomática, sendo que um terço se apresenta com doença monostótica e o restante tem múltiplos ossos acometidos. O esqueleto axial é o mais comumente acometido, principalmente em ossos da pelve, fêmur, vértebras torácicas e lombares. A doença permanece confinada aos locais em que se manifestou inicialmente, ao longo da vida<sup>10</sup>. Quando sintomático, as queixas principais são o aumento de volume ósseo e a dor. As fraturas, o aumento de temperatura local e o encurvamento ósseo são sintomas mais raros. A dor ocorre principalmente em coluna lombar e articulações. O mecanismo é variável podendo decorrer de osteoartrite, fratura, compressão nervosa ou raramente osteossarcoma, destes, a osteoartrite é a causa mais freqüente<sup>3,6,10</sup>. A dor lombar pode estar relacionada a compressão medular e vascular, assim como anormalidades posturais causadas pela desestruturação óssea<sup>10</sup>. As fraturas são três vezes mais freqüentes nos pacientes com doença de Paget que na população geral. Os sintomas de compressão medular ou de nervos periféricos são complicações mais freqüentemente encontradas devido ao aumento do volume ósseo e a fatores mecânicos locais<sup>10,12,16</sup>. Raramente há invaginação basilar devido a amolecimento da base do crânio com envolvimento de pares cranianos<sup>9,10,13,16</sup>.

A demência, quando descrita como conseqüência da Doença de Paget óssea, é devida a hidrocefalia ou compressão de hemisférios cerebrais<sup>11</sup>. O envolvimento craniano tende a afetar mais o neocrânio que a face, onde a doença é mais localizada na mandíbula. O aumento do crânio pode levar a *leontiasse óssea* tornando difícil para o paciente levantar a cabeça<sup>12</sup>.

A diminuição de acuidade auditiva é queixa muito freqüentemente associada à doença de Paget, a prevalência atual de perda auditiva nestes doentes é desconhecida, porém estimada em 12 a 50% dos pacientes com doença craniana<sup>11</sup>. Esta alteração é freqüentemente mista, com domínio de perda neurosensorial e baixa freqüência de perda condutiva. Pode afetar o ouvido médio por fusão dos ossículos, distorção de janela oval ou crescimento do osso peritimpânico<sup>12</sup>.

### DIAGNÓSTICO<sup>9,12,13,16</sup>

- a. **Características clínicas:** dor óssea e articular, deformidades ósseas em crânio e encurvamento de ossos longos, fraturas, surdez, compressão nervosa, transformação neoplásica.
- b. **Características radiológicas:** são a base do diagnóstico. Radiografias simples demonstram a evolução da doença, caracterizada por 3 fases:
  - A primeira fase é lítica e nela encontram-se osteoporose circunscrita e lesões em aspecto de cone ou "V"<sup>10,12,16</sup>.
  - Fase combinada (lítica associada à esclerose): espessamento da cortical óssea, perda da distinção cortico-medular e acentuação de imagens trabeculares<sup>10,13</sup>.

<sup>1</sup> Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

<sup>2</sup> Unidade de Metabolismo Ósseo e Menopausa – Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

E-mail: kuzmicz@bol.com.br



- Na fase esclerótica os ossos são espessos, aumentados de tamanho e esclerosados<sup>13, 21</sup>.
- c. **Cintilografia óssea com tecnécio 99:** mais sensível que as radiografias simples para detectar lesões pagéticas porém não é específica. Tem a vantagem de visualizar todo o esqueleto e determinar a extensão da doença<sup>13</sup>.
- d. **Marcadores bioquímicos:** dosagem sérica de fosfatase alcalina, exame que reforça o diagnóstico clínico radiológico, e excreção urinária de hidroxiprolina refletem respectivamente acelerados processos de formação e reabsorção ósseas. Estes marcadores bioquímicos, geralmente aumentam proporcional aos processos de formação e destruição esquelética que ocorrem simultaneamente. Funcionam como marcadores de atividade e severidade da doença assim como, são importantes para avaliar a resposta ao tratamento<sup>13,17,18</sup>. Osteocalcina sérica é outro marcador de formação óssea, porém é menos sensível<sup>11</sup>. Outros marcadores séricos são o propeptídeo N-terminal do procolágeno tipo I (PINP), telopeptídeo C-terminal do procolágeno tipo I (sCTX) e fosfatase alcalina específica do osso (BAP). Na urina podem ser dosados os telepeptídeos C e N terminais do procolágeno tipo I (CTX e NTx, respectivamente) e as pontes de ligação da piridinolina (*crosslinks*). Todos estes parâmetros bioquímicos podem ser importantes para monitorizar resposta ao tratamento<sup>17,18</sup>.

## TRATAMENTO

O principal sintoma é a dor, que pode ocorrer devido a formação óssea, porém devem ser pesquisadas outras causas como artrites e compressão nervosa, devendo as mesmas receberem tratamento específico. Inicialmente são administrados analgésicos simples e conforme necessidade opióides e tricíclicos<sup>13</sup>. O tratamento específico é baseado em drogas que diminuem o *turnover* ósseo.

**Bisfosfonados** - Sempre deverá ser a primeira escolha sendo que funcionam por 2 mecanismos<sup>15,16,20,21</sup>:

Os que contêm nitrogênio como pamidronato, alendronato e risedronato, levam a apoptose do osteoclasto por inibirem enzimas da via do mevalonato, essenciais para a sobrevivência do osteoclasto.

Outros não nitrogenados como etidronato, clodronato e tiludronato incorporam-se a análogos do ATP, interferindo no metabolismo energético da célula, levando o osteoclasto a apoptose. Todos são mal absorvidos pelo trato gastrointestinal, devendo ser ingeridos com cerca de 180 ml de água e em jejum<sup>15</sup>.

Os bifosfonados disponíveis para o tratamento da doença de Paget atualmente são etidronato, palmidronato, tiludronato, e risedronato (aprovados para uso no reino unido) e em fase de estudos o clodronato, olpandronato, neridronato, ibandronato e zoledronato<sup>16,20</sup>. A dose de Pamidronato varia desde uma dose única de 60 mg (uma infusão de 4 a 24 horas) para uma doença leve, assintomática com elevação da fosfatase alcalina de até 3 vezes, até doses de 480mg na doença mais grave, administrada em doses de 60 mg com intervalo de 3 a 18 meses. O Alendronato pode ser usado por 6 meses na dose de 40 mg ao dia e o risedronato na dose de 30 mg ao dia por 2 meses. A normalização da fosfatase alcalina e melhora dos sintomas são os objetivos<sup>13,16,20,21</sup>.

**Calcitonina** - Reduz a reabsorção óssea e as perdas urinárias de cálcio. Com a introdução dos

bisfosfonados, o tratamento da doença de Paget com calcitonina ficou em segunda opção. Deve ser administrada via parenteral via injeção subcutânea, intramuscular ou spray nasal<sup>13,16</sup>.

**Outros** - Várias outras drogas já foram usadas no tratamento da doença de Paget, como o nitrato de gálio<sup>19</sup>, glucagon, corticosteróides e agentes citotóxicos, porém, nenhum deles é atualmente recomendado<sup>13</sup>.

**Tratamento cirúrgico** - Indicado na presença de fratura, deformidades, artrite e sintomas compressivos. Como os ossos doentes são hipervascularizados é prudente administrar terapia farmacológica antes da operação<sup>2,13,16</sup>.

## INDICAÇÕES DE TRATAMENTO<sup>10,11,13,14,15,16</sup>

Na maioria dos casos, a doença de Paget é suspeitada ou descoberta por alterações em exames radiológicos ou laboratoriais, sem apresentar manifestações clínicas. A indicação de iniciar ou não o tratamento deve considerar se a doença afeta o desempenho funcional do paciente ou se pode ocorrer complicação grave decorrente do local afetado. Ao considerar os riscos e benefícios do tratamento são considerados:

- **Dor óssea** - Indicação precisa de tratamento.
- **Prevenção de fraturas** - Não existe indicação para tratamento, pois, este não reduz a incidência de fraturas, nem melhora sua recuperação.
- **Lesões osteolíticas** - Não há melhora com o tratamento farmacológico
- **Artrite** - O tratamento não afeta sua progressão
- **Surdez** - Tratamento é indicado para impedir progressão, quando há manifestações de doença na base do crânio.
- **Compressão de medula espinhal** - A instituição do tratamento medicamentoso é a primeira escolha, caso não se obtenha resposta está indicado o tratamento cirúrgico..
- **Hipercalemia** - Investigar uma outra causa primária, pois, hipercalemia não faz parte do quadro, a não ser após longo período de repouso ou na presença de fratura.

## DISCUSSÃO

A doença de Paget é uma desordem esquelética caracterizada por aumento simultâneo de reabsorção e formação ósseas. A real incidência é de difícil determinação devido a na maioria dos casos ser assintomática e o diagnóstico ser feito por acaso, baseado em exames complementares. Os principais sintomas são a dor e deformidades ósseas podendo afetar de maneira muito variável o desempenho funcional dos doentes.

O início do tratamento deve ser indicado baseado nos sintomas do paciente e para evitar complicações decorrentes das deformidades ósseas em locais específicos como na medula espinhal e base do crânio. Nestes casos os bisfosfonados em altas doses são a primeira escolha terapêutica.

## Referências

- 1- COPPES ZANTIGA, COPPES. Sir James Paget. **J Am Coll Surg** 2000; 191:70-74
- 2- RONGSTADD, KM, WHELLER, DL. A comparison of the amount of vascularity in pagetic and normal human bone. **Clin Orthop** 1994;306:247
- 3- COOPER C, DENNISON E, SCHAFHEUTLE K, KELLINGRAY S, GUYER P, BARKER D. Epidemiology of Paget's disease of the bone. **Bone** 1999; 24 supl 5; 3S-5S

- 4- WHYTE, MP, OBRECHT, SE, FINNEGAN, P, JONATHAN L, JONES, JL, MICHELLE N. PODGORNIK, MN, WILLIAM H. MCALISTER, W, MUMM, S. Osteoprotegerin Deficiency and Juvenile Paget's Disease. **NEJM** 2002; 347:175-184
- 5- BASLE MF, FOURNIER JG, ROZENBLATT S, *et al*. Measles virus mRNA detected in Paget's disease bone tissue by in situ hybridization. **J Gen Virol** 1986; 67:907-13.
- 6- MIRRA JM. Pathogenesis of Paget's disease based on viral etiology. **Clin Orthop** 1987; 217:162-7.
- 7- MEEAP, DIXON JA, HOYLAND JA, DAVIES M, SELBY PL, MAWER EB. Detection of canine distemper virus in 100% of Paget's disease samples by in situ-reverse transcriptase-polymerase chain reaction. **Bone** 1998; 23: 171-175
- 8- OOI CG, WALSH CA, GALLAGHER JA, FRASER WD. Absence of measles virus and canine distemper virus transcripts in long-term bone marrow cultures from patients with Paget's disease of bone. **Bone** 2000; 27: 417-421
- 9- HUL, V. Paget's disease from a genetic perspective. **Bone** 1999;24:5 Supl 1, S29-S30
- 10- PAPAPOULOS SE. Paget's disease of bone: clinical, pathogenetic and therapeutic aspects. **Clin Endocrinol metab.** 1997; 11(1): 117-43
- 11- PONCELET A. The Neurologic complications of Paget's disease of the bone. **J bone Miner Res** 1999; 14: (supl 2): 88-91
- 12- HULLAR, E, LAWRENCE LR. Paget's disease and fibrous dysplasia. **Otolaryngologic Clinics of North America** 2003; 36: 707-732
- 13- SELBY, PL *et al*. Guidelines on the management of Paget's disease of the bone. **Bone** 2002; 31:10-19.
- 14- DONATH, J *et al*. Vitamin D receptor, oestrogen receptor- $\alpha$  and calcium-sensing receptor genotypes, bone mineral density and biochemical markers in Paget's disease of the bone. **Rheumatology** 2004; 43(6): 692-5.
- 15- FLEISCH, H. Biphosphonates: mecanisms of action. **Endocr Rev** 1998; 19(1): 80-100.
- 16- DELMAS, PD. The management of Paget's disease of the bone. **N Engl J Med** 1997; 336: 558-566.
- 17- ALVAREZ, L. *et al*. . Usefulness of biochemical markers of bone turnover in assessing response to treatment of Paget's disease. **Bone** 2001; 29: 447- 452
- 18- Alvarez *et al*. Discriminative value of biochemical markers of bone turnover in assessing the activity of Paget's disease. **J Bone Miner Res** 1995; 10: 458-465
- 19- BOCKMAN SR *et al*. A multicenter trial of low dose galium nitrate in patients with advanced Paget disease of the bone. **J Clin endocrinol metab** 1995; 80:595-602.
- 20- SINGER FR *et al*. Risedronate, a highly effective treatment in the treatment of patients with severe Paget's disease. **J Clin endocrinol metab** 1998; 83: 1906-1910.
- 21- WITTENBERG, W. The blade of grass sign. **Radiology** 2001; 221:199-200.

Recebido em 29-10-2004

Revisado em 08-11-2004

Aceito em 16-11-2004

# ARTIGO ORIGINAL

## HIPOGLICEMIA REATIVA - ANÁLISE CRÍTICA DO TESTE ORAL DE TOLERÂNCIA À GLICOSE DE 5 HORAS

PERSEU SEIXAS DE CARVALHO\*  
MARIANA FURIERI GUZZO\*  
FERNANDA BRANDÃO ULIANA\*  
SABRINA FRANÇA\*  
CAMILA SALIM\*

Descritores: Hipoglicemia, Teste Oral de Tolerância à Glicose de 5 Horas  
Key words: Hypoglycemia, Five Hour Oral Glucose Tolerance Test

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar a sensibilidade do teste oral de tolerância à glicose de 5 horas (TOTG-5) no diagnóstico de hipoglicemia reativa.

**Material e Métodos:** Foram analisadas curvas glicêmicas de 5 horas de 93 indivíduos com diagnóstico prévio de hipoglicemia (grupo Paciente). Trinta e três indivíduos normais (grupo Controle), assintomáticos, sem estarem em uso de qualquer medicação, submeteram-se voluntariamente a um TOTG de 5 horas. Todos os pacientes estavam em jejum de 8 a 12 horas, não se encontravam em dieta na semana que antecedeu o exame e não foi permitido fumar durante a realização do teste. As amostras de sangue foram colhidas em tubos com fluoreto de sódio, nos tempos: basal e 60, 120, 180, 240 e 300 minutos após administração de 75 gramas de glicose, diluída em 300 ml de água e ingerido no prazo de 3 minutos. Os exames foram feitos pelo método da glicoseoxidase/ peroxidase.

**Resultados:** Comparando os TOTG-5 do grupo Paciente com grupo Controle, utilizando nível de significância de 5%, não houve diferenças das glicemias nos tempos: basal, 60', 120' e 180', porém foi visto diferenças destas entre os grupos nos tempos 240' e 300'. Com o ponto de corte de 55 mg/dl (dois DP abaixo da média), no tempo 240' a sensibilidade do exame foi de 10% e aos 300' a sensibilidade foi de 8%. Utilizando como ponto de corte valores de glicemia de 60 mg/dl, a sensibilidade foi de 15% (aos 240') e 10% (aos 300').

**Conclusão:** Assim, em 85% a 90% dos casos, os exames do grupo Paciente são indistinguíveis do grupo Controle, indicando uma sensibilidade extremamente baixa do TOTG 5 horas. **Endocrinol. diabetes clin exp 2004:1: 331 - 334.**

### Abstract

**Purpose:** To evaluate the sensitivity of five hours glucose tolerance test (GTT-5) in diagnosis of reactive hypoglycemia.

**Material and Methods:** Glucose tolerance tests 5 hours of 93 individuals with previous diagnosis of hypoglycemia had been analyzed (Patient group). Thirty and three normal (Control group) individuals with no symptoms, without being in use of any medication, had submitted to a GTT-5. All the patients were 8 to 12 hours fast, they did not had any food restriction in the week that preceded the examination and was not allowed to smoke during the test. The samples of blood were collected in tubes with sodium fluorid, in the times basal and 60, 120, 180, 240 e 300 minutes after administration of 75 g of glucose diluted in 300 ml of water at 3 minutes. The examinations had been made by the method of glicoseoxidase/ peroxidase.

**Results:** Comparing the GTT-5 of the Patient group and Control group, using level of significance of 5%, did not have differences of the glucose in the times: basal, 60', 120' and

180', however 240' and 300' were seen differences at these values between the groups in the respective times. To a cut point of plasma glucose level of 55mg/dl (two SD below of the average), in the time 240' the sensitivity of the examination were of 10% and to 300' sensitivity were of 8%. Using as cut point plasma glucose level of 60 mg/dl, sensitivity was of 15% (240') and 10% (300').

**Conclusion:** Thus, in 85% to 90% of the cases, the tests of the Patient group are indistinguishable of the Control group, indicating a sensitivity extremely low of the GTT-5. **Endocrinol. diabetes clin exp 2004:1: 331 - 334.**

### INTRODUÇÃO

Em indivíduos normais, os níveis de glicose plasmática são mantidos em limites estreitos - em torno de 60 a 100 mg/dl (3,3 a 5,6 mmol/L), apesar da ingestão intermitente de alimentos ou mesmo em períodos de jejum prolongado. Nos períodos pós-absortivos, a insulina, o principal hormônio regulador da glicemia, evita a elevação excessiva da glicose plasmática e tem os seus efeitos antagonizados por vários fatores<sup>6,7,8</sup>, conhecidos como hormônios contra-reguladores (glucagon, epinefrina, HGH e cortisol), que nos períodos de jejum provém um nível mínimo de glicemia suficiente para nutrir adequadamente o sistema nervoso central, órgão que requer um fluxo contínuo de glicose para seu metabolismo normal<sup>4</sup>.

Hipoglicemia é uma síndrome clínica, que pode ter diferentes etiologias, na qual níveis reduzidos de glicose sanguínea determinam o aparecimento de sinais e sintomas adrenérgicos causados pela redução da oferta de glicose ao cérebro - neuroglicopenia<sup>4</sup>. Hipoglicemia não é um diagnóstico por si só, e sim uma manifestação de um distúrbio nos mecanismos de regulação da glicose sanguínea. Uma vez que uma hipoglicemia tenha sido estabelecida como causa dos sintomas de um paciente, a etiologia da mesma deve ser determinada.

### OBJETIVOS

A finalidade deste trabalho é avaliar a utilidade da curva glicêmica de 5 horas na investigação de pacientes suspeitos de hipoglicemia bem como a sua sensibilidade em distinguir indivíduos normais de pessoas acometidas de qualquer patologia.

### PACIENTES E MÉTODOS

Foram analisadas curvas glicêmicas de 5 horas de 93 indivíduos (grupo Paciente) que procuraram atendimento médico, encaminhados com o diagnóstico de hipoglicemia. Os pacientes foram atendidos na clínica privada de um dos autores e de outros endocrinologistas. Todos obtiveram o diagnóstico prévio de "hipoglicemia reativa".

Estes pacientes, a maioria absoluta do sexo feminino,

\*Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).  
E-mail: Perseu@npd.ufes.br



todos aparentemente saudáveis, relatavam os mais variados tipos de sintomas: tonturas, sensação de desmaio, náuseas, desfalecimento, zumbido, cefaléia crônica, crises convulsivas, sudorese fria, medo inexplicado e outros. Alguns relacionavam o aparecimento dessa mesma sintomatologia a longos períodos em jejum; outros com ingestão específica de açúcar, doces e chocolates e em outros casos não havia qualquer fator ao qual fosse atribuído o desencadear desses sintomas. Um número significativo de pacientes relatava ser ansioso, tenso ou estar passando por um período de *stress* emocional. Em todos os 93 casos, as glicemias de jejum eram normais e o diagnóstico foi realizado através de um Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG 5) de 5 horas. Vários pacientes apresentavam diversos TOTG 5, realizados em curtos intervalos de tempo.

Trinta e três indivíduos normais (grupo Controle), assintomáticos, sem estarem em uso de qualquer medicação, foram submetidos voluntariamente a um TOTG 5. Todos estavam em jejum de 8 a 12 horas, não se encontravam em dieta na semana que antecedeu o exame e não foi permitido fumar durante a realização do teste. As amostras de sangue foram colhidas em tubos com fluoreto de sódio, nos tempos basal e 60, 120, 180, 240 e 300 minutos após administração de 75 gramas de glicose, diluída em 300 ml de água e ingeridos por um prazo de 3 minutos. Os exames foram feitos pelo método da glicoseoxidase/ peroxidase.

Os indivíduos do grupo Controle foram pareados para idade, sexo e índice de massa corporal com os indivíduos do grupo Paciente. Foram eliminados os indivíduos que apresentassem critérios de intolerância à glicose ou *diabetes mellitus*, segundo o Consenso Brasileiro de Diabetes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)<sup>5</sup>. Os resultados de ambos os grupos foram então comparados e analisados estatisticamente pelos testes qui-quadrado, exato de Fisher e teste *t* de *Student*. Foram calculados os valores de sensibilidade e especificidade. O programa estatístico utilizado foi o SPSS, versão 8.0. O nível de significância adotado foi de 5%.

## RESULTADOS

Com o objetivo de testar a homogeneidade dos dois grupos (Controle e Paciente), foi realizado o teste de Fisher para medir associação entre variável sexo e os grupos (Tabela 1). Os resultados indicam não existir associação ( $p = 1,000$ ). Foi realizado também o teste *t* de *Student* para determinar diferenças de médias entre os grupos para as variáveis: Índice de Massa Corporal (IMC) e idade (Tabela 2). Os resultados indicam não existir diferenças entre os grupos para a idade ( $t = 1,257$ ;  $p = 0,205$ ) assim como para a IMC ( $t = -0,525$ ;  $p = 0,601$ ).

| Variável       | Controle   | Doente     |
|----------------|------------|------------|
| Sexo masculino | 5 (15,5%)  | 13 (14,0%) |
| Sexo feminino  | 28 (84,5%) | 80 (86,0%) |
| Total          | 33         | 93         |

Tabela 1: Incidência dos sexos masculino e feminino nos grupos Controle e Paciente

| Variável | Controle     | Doente       |
|----------|--------------|--------------|
| Idade    | 30,5 ± 11,4  | 33,7 ± 12,4  |
| IMC      | 23,45 ± 3,88 | 23,08 ± 3,33 |

Tabela 2: Valores médios da idade e IMC nos grupos Controle e Paciente

Na tabela 3 estão descritos as médias ( $\pm$ DP) das glicemias nos grupos (Paciente e Controle) nos tempos basal, 60', 120', 180', 240' e 300'.

|       | GRUPO    | Média  | Desvio Padrão | N   |
|-------|----------|--------|---------------|-----|
| BASAL | paciente | 82,94  | 8,38          | 93  |
|       | controle | 86,33  | 9,90          | 33  |
|       | Total    | 83,83  | 8,89          | 126 |
| 60'   | paciente | 103,37 | 28,87         | 93  |
|       | controle | 105,15 | 29,62         | 33  |
|       | Total    | 103,83 | 28,96         | 126 |
| 120'  | paciente | 87,20  | 20,39         | 93  |
|       | controle | 88,61  | 17,69         | 33  |
|       | Total    | 87,57  | 19,66         | 126 |
| 180'  | paciente | 73,52  | 16,15         | 93  |
|       | controle | 75,82  | 13,54         | 33  |
|       | Total    | 74,12  | 15,49         | 126 |
| 240'  | paciente | 69,05  | 9,24          | 93  |
|       | controle | 76,00  | 11,38         | 33  |
|       | Total    | 70,87  | 10,26         | 126 |
| 300'  | paciente | 73,16  | 11,20         | 93  |
|       | controle | 82,79  | 9,05          | 33  |
|       | Total    | 75,68  | 11,46         | 126 |

Tabela 3: Médias e Desvios Padrão da variável glicemia nos grupos Paciente e Controle

O gráfico 1 ilustra as médias das glicemias durante a curva glicêmica de 5 horas nos tempos basal, 60', 120', 180', 240' e 300' nos grupos Controle e Paciente.

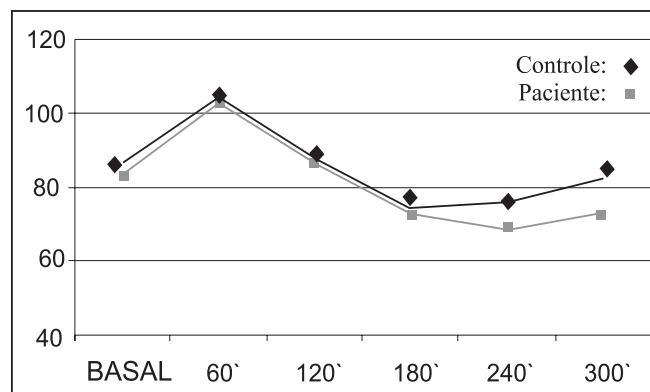


Gráfico 1: Média da glicemia ao longo do tempo nos dois grupos considerados

As glicemias de jejum em ambos os grupos foram semelhantes, sendo no grupo Paciente o nível glicêmico mínimo foi de 62 mg/dl e o máximo foi de 106 mg/dl (média de 83 mg/dl). No grupo Controle o valor mínimo de glicemia foi de 68 mg/dl e o máximo foi de 110 mg/dl (média de 87 mg/dl). Em nenhum dos grupos houve hipoglicemia após período mínimo de 8 horas de jejum.

Foi realizado o teste de Hipótese *t* de *Student* para determinar diferenças das médias entre os grupos para cada tempo considerado. Os resultados indicam, utilizando nível de significância de 5%, não existir diferenças em média, nos tempos basal, 60', 120' e 180' entre os grupos Paciente e Controle, mas indicam existência de diferenças de médias entre os grupos nos tempos 240' e 300'. A tabela 4 apresenta os resultados encontrados.

| Tempos      | Teste t Student |            |                 |
|-------------|-----------------|------------|-----------------|
|             | T               | gl         | p-valor         |
| BASAL       | -1,906          | 124        | 0,059           |
| 60'         | -,303           | 124        | 0,762           |
| 120'        | -,351           | 124        | 0,726           |
| 180'        | -,732           | 124        | 0,465           |
| <b>240'</b> | <b>-3,486</b>   | <b>124</b> | <b>0,001***</b> |
| <b>300'</b> | <b>-4,444</b>   | <b>124</b> | <b>0,000***</b> |

$p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$

**Tabela 4:** Resultados do Teste t de Student entre os grupos Paciente e Controle para cada tempo.

A partir das médias ( $\pm$ DP) da glicemia para os tempos 240' e 300' no grupo Controle, consideramos uma faixa de referência para o exame com ponto de corte de 55 mg/dl (2 DP abaixo da média), de tal forma que resultados menores ou iguais a 55 mg/dl foram considerados alterados e resultados maiores que 55 mg/dl dentro do padrão de normalidade (intervalo com aproximadamente 95% dos dados). Este procedimento somente foi adotado para os tempos 240' e 300', onde encontramos diferenças estatísticas entre os grupos. Os resultados do teste de Fisher indicam não existir associação entre os resultados nos tempos descritos (240' -  $p = 0,730$ ; 300' -  $p = 0,110$ ). Nas tabelas 5 e 6 estão descritos as freqüências absolutas e os percentuais dos grupos Controle e Paciente nos tempos 240' e 300', respectivamente. No tempo 240' a sensibilidade encontrada foi de 10,8% e a especificidade de 93,9%, enquanto para o tempo 300' a sensibilidade foi de 8,6% e especificidade de 100%, indicando uma baixa sensibilidade da curva glicêmica.

|                 | ALTERADO    | NORMAL       | TOTAL       |
|-----------------|-------------|--------------|-------------|
| <b>PACIENTE</b> | 10<br>10,8% | 83<br>89,2%  | 93<br>100%  |
| <b>CONTROLE</b> | 2<br>6,1%   | 31<br>93,9%  | 33<br>100%  |
| <b>TOTAL</b>    | 12<br>9,5%  | 114<br>90,5% | 126<br>100% |

**Tabela 5:** Freqüências absolutas e percentuais do resultado do exame no tempo 240' nos grupos Paciente e Controle.

|                 | ALTERADO   | NORMAL       | TOTAL       |
|-----------------|------------|--------------|-------------|
| <b>PACIENTE</b> | 08<br>8,6% | 85<br>91,4%  | 93<br>100%  |
| <b>CONTROLE</b> | 0<br>0%    | 33<br>100%   | 33<br>100%  |
| <b>TOTAL</b>    | 08<br>6,3% | 118<br>93,7% | 126<br>100% |

**Tabela 6:** Freqüências absolutas e percentuais do resultado do exame no tempo 300' nos grupos Paciente e Controle.

Como um segundo ponto de corte, consideramos que resultados menores que 60 mg/dl apresentam alteração e maiores ou iguais a 60 mg/dl apresentam um quadro de normalidade. Nas tabelas 7 e 8 estão descritos a freqüência dos grupos Controle e Paciente nos tempos 240' e 300', respectivamente. Não houve associação entre os resultados (240' -  $p = 0,181$ ; 300' -  $p = 0,062$ ). A sensibilidade do teste para o tempo 240' foi de 15,1% e especificidade de 93,9%, enquanto para o tempo de 300' a sensibilidade foi de 10,8% e especificidade de 100,0%, indicando uma baixa sensibilidade da curva glicêmica.

|                 | ALTERADO    | NORMAL       | TOTAL       |
|-----------------|-------------|--------------|-------------|
| <b>PACIENTE</b> | 14<br>15,1% | 79<br>84,9%  | 93<br>100%  |
| <b>CONTROLE</b> | 2<br>6,1%   | 31<br>93,9%  | 33<br>100%  |
| <b>TOTAL</b>    | 16<br>12,7% | 110<br>87,3% | 126<br>100% |

**Tabela 7:** Freqüências absolutas e percentuais no tempo 240' nos grupos Paciente e Controle

|                 | ALTERADO    | NORMAL       | TOTAL       |
|-----------------|-------------|--------------|-------------|
| <b>PACIENTE</b> | 10<br>10,8% | 83<br>89,2%  | 93<br>100%  |
| <b>CONTROLE</b> | 0<br>0%     | 33<br>100%   | 33<br>100%  |
| <b>TOTAL</b>    | 16<br>7,9%  | 116<br>92,1% | 126<br>100% |

**Tabela 8:** Freqüências absolutas e percentuais no tempo 300' nos grupos doente e controle

## DISCUSSÃO

A comprovação da ocorrência de um quadro de hipoglicemia é feita através da presença da chamada tríade de Whipple<sup>1,2</sup>: ocorrência de sintomas autonômicos e/ou centrais de hipoglicemia associado à comprovação de níveis reduzidos de glicose sanguínea durante a ocorrência dos sintomas e remissão dos mesmos mediante a correção dos níveis glicêmicos.

Níveis de glicemia normais, obtidos durante a ocorrência de sintomas, eliminam a possibilidade de uma síndrome hipoglicêmica<sup>1</sup>. Nenhuma outra avaliação é necessária.

No nosso meio, particularmente, um grande número de indivíduos que apresentam uma série de sintomas, variados e indefinidos, geralmente de características autonômicas, são diagnosticados como sendo portadores de uma síndrome chamada hipoglicemia reativa, hipoglicemia funcional ou pós-alimentar. Entretanto, na quase totalidade dos casos, a dosagem da glicemia realizada no momento da ocorrência dos sintomas mostra valores absolutamente normais. Desta forma, não existe qualquer evidência científica que suporte este diagnóstico e qualquer que seja o mecanismo que ocorra nestes pacientes, não é caracterizado como hipoglicemia. Além da dosagem da glicose mostrar-se normal no momento da ocorrência dos sintomas, a glicemia feita entre 2 e 4 horas após uma refeição, invariavelmente mostra resultado normal<sup>3</sup>.

Na incapacidade de comprovar a existência de níveis reduzidos de glicose nestes pacientes, estes diagnósticos são exclusivamente baseados em um exame - o teste oral de tolerância à glicose de 5 horas. Segundo publicação recente<sup>3</sup>, o uso do teste oral de tolerância à glicose apresenta muitos riscos de erro no diagnóstico. Pelo menos 10 % das pessoas saudáveis apresentam níveis de glicemia menor que 50 mg/dl, e não existe correlação entre a concentração da glicemia plasmática e a ocorrência de sintomas autonômicos, e os resultados de testes de tolerância à glicose repetidos mostram resultados variáveis<sup>3</sup>.

Da mesma forma, é característico que a ingestão de grandes quantidades de glicose é freqüentemente seguida por um declínio transitório da glicemia a níveis inferiores aos valores de jejum seguidos de uma recuperação dos níveis glicêmicos graças à produção dos hormônios contra-reguladores<sup>1,4,6,7</sup>.

Comparando os TOTG 5 dos indivíduos que apresentam sintomatologia e que foram diagnosticados como hipoglicêmicos (grupo Paciente), com os testes do grupo Controle, podemos observar que, na amostra estudada, as



diferenças encontradas nos tempos 240' e 300' não atingem um percentual que determine sensibilidade ao TOTG prolongado para justificar sua realização. Com o ponto de corte de 55 mg/dl (dois DP abaixo da média), no tempo 240'a sensibilidade do exame foi de 10,8% e aos 300' a sensibilidade foi de 8,6%. Utilizando como ponto de corte valores de glicemia de 60 mg/dl, a sensibilidade foi de 15,1% (aos 240') e 10,8% (aos 300'). Assim, em 85% a 90% dos casos, os exames do grupo Paciente são indistinguíveis do grupo Controle, indicando uma sensibilidade extremamente baixa da curva glicêmica.

#### Conclusão

Desta forma, os autores concluem que a Teste Oral de Tolerância à Glicose Prolongado (5 horas) é um exame ineficaz, que mostra resultados semelhantes, quer seja realizado em pessoas saudias ou em portadores de sintomatologia, o que torna questionável qualquer diagnóstico fundamentado no mesmo. Assim, fica claro que o diagnóstico da chamada hipoglicemia reativa tem sido feito em proporções "epidêmicas" graças ao uso indiscriminado do TOTG de 5 horas.

#### Referências

- 1- F JONH SEVICE. Hypoglycemias. **Endocrinology and Internal Medicine** 1992; 76:269.
- 2- WHIPPLE AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. **J Int Chir** 1938; 3: 237 -76.
- 3- F. JOHN SERVICE. Classification of Hypoglycemic Disorders. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North A America** 1999; 28: 501-513.
- 4- F. J. SERVICE. Hypoglycemics disorders. **The New England Journal of Medicine** 1995; 332: 1144-1149.
- 5- Sociedade Brasileira de Diabetes. **Consenso Brasileiro de Diabetes**; 2003.
- 6- CRYER PE. Glucose counterregulation: the physiological mechanisms tat prevent or correct hypoglycaemia. In: Frier BM, Fisher BM, eds. **Hypoglycaemia and diabetes clinical and physiological aspects**. London: Edward Arnold,1993: 34-55.
- 7- DE FEO P, PERRIELLO G, TORLONE E, et al. Contribution of cortisol to glucose counterregulation in humans. **Am J Physiol** 1989; 257: E35- E42.
- 8- LIU D, MOBERG E, KOLLIND M, LIN PE, ADAMSON U, MACDONALD IA. Arterial, arterialized venous, venous and cappillary blood glucose measurements in normal man during hyperinsulinemic euglycemia and hypoglicemia. **Diabetologia** 1992; 35: 287- 90.

Recebido em 30-10-2004

Revisado em 12-11-2004

Aceito em 29-11-2004

# ARTIGO ORIGINAL

## MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DE GLICOSE - PERFIL DE 10 PACIENTES

### EDUCAÇÃO EM DIABETES

JULIANA FILUS COELHO\*  
MIRNALUCI P. RIBEIRO GAMA\*  
SHEYLA SANTOS QUELLE ALONSO\*  
SILVIANE PELLEGRINELLO\*  
GLENE LOPES K. BIAGINI\*  
LUIS CLAUDIO B. OLIVEIRA\*  
STENIO LUJAN CAMACHO\*

Descritores: Glucose, Monitorização Contínua de Glucose, *Diabetes Mellitus*  
Key words: Glucose, Continuous Glucose Monitoring System, *Diabetes Mellitus*.

#### Resumo

Os consensos mais recentes sobre *diabetes mellitus* têm enfatizado a necessidade de um controle glicêmico estrito para diminuição das complicações crônicas dos pacientes portadores desta patologia. A monitorização contínua de glicose através de sensores tem sido utilizada nos últimos anos com o objetivo de atingir um controle glicêmico adequado. Neste estudo descrevemos o perfil de 10 pacientes diabéticos insulino-dependentes submetidos a avaliação através do sensor CGMS® (Continuous Glucose Monitoring System), e comparamos os resultados obtidos com as aferições da glicemia capilar e HbA1c. **Endocrinol. diabetes clín exp 2004;1: 335 - 337.**

#### Abstract

The newest guidelines on diabetes mellitus have emphasized the necessity of a strict glycaemic control for reduction of the chronic complications of the diabetic patients. The continuous monitoring of glucose through sensors has been used in the last years with the objective to reach an adequate glycaemic control. In this study we describe the profile of ten insulin-dependent diabetic patients submitted to evaluation with the sensor CGMS® (Continuous Glucose Monitoring System), and compare the results gotten with blood glucose and HbA1c. **Endocrinol. diabetes clín exp 2004;1: 335 - 337.**

#### INTRODUÇÃO

O tratamento intensivo do diabetes diminui significativamente as complicações microvasculares tanto no diabetes tipo 1 quanto no tipo 2<sup>1,2</sup>. Nos últimos anos os pacientes têm sido orientados a realizar, além do perfil glicêmico e hemoglobina glicosilada A1c, controles com glicemias capilares 3 a 4 vezes ao dia, com auto-ajuste da dose de insulina conforme necessário<sup>2,12,13,14</sup>. A hipoglicemia é o principal inconveniente da terapia intensiva<sup>1,2,3,8,9,10</sup> e muitas vezes é assintomática,<sup>7</sup> o que acarreta maiores dificuldades para a obtenção do controle adequado<sup>1</sup>. Por outro lado, existem situações onde há discordância entre o perfil glicêmico<sup>11,12</sup> apresentado e a hemoglobina glicosilada A1c<sup>3</sup>, sendo este um desafio clínico. Neste contexto, a monitorização contínua de glicose traz novas perspectivas para o tratamento do diabético insulino-dependente<sup>4,5,6</sup>. Esta idéia entretanto não é nova. Clark e Lyons, Updike e Hicks foram os primeiros a descrever, em 1960, um sensor de glicose eletroquímico enzimático<sup>5</sup>. Atualmente, existem no mercado sensores de inserção subcutânea como o CGMS® (Continuous Glucose Monitoring System), que medem a glicose intersticial; sensores subcutâneos de microdiálise, como o GlucoDay®; e sensores transdérmicos por iontoforese reversa, como o GlucoWatch®<sup>5,6,12</sup>. Este trabalho visa descrever o perfil de

pacientes insulino-dependentes que utilizaram o aparelho CGMS®<sup>15,17</sup> no Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – PR.

#### OBJETIVO

Este trabalho teve como objetivo descrever o perfil de 10 pacientes diabéticos insulino-dependentes que foram avaliados com monitorização contínua de glicose durante 72 horas, comparar os valores obtidos pelo aparelho CGMS® com as glicemias capilares, bem como comparar a média das glicemias de ambos com o valor de hemoglobina glicosilada A1c aferida imediatamente antes do exame.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados 9 pacientes, sendo 7 diabéticos tipo 1 e 2 diabéticos tipo 2. Três indivíduos eram do sexo masculino e 6 do sexo feminino, sendo que uma das pacientes foi avaliada em duas ocasiões distintas. A idade dos pacientes era em média de 39.7 ± 19.16 anos (21-68 anos), sendo que a média de idade dos diabéticos tipo 1 foi menor que a dos diabéticos tipo 2 (33.1 ± 19.9 x 66 ± 2.8 anos, com variação de 21- 61 anos e 64 - 68 anos, respectivamente). O tempo de doença foi em média de 20.6 ± 11.3 anos, variando de 8 a 47 anos. Foram excluídos aqueles com menos de 5 anos de doença, usuários de hipoglicemiantes orais ou em tratamento dialítico.

O presente estudo visou pacientes que já utilizassem glicemias capilares diárias e com doses de insulina inalteradas por no mínimo 6 semanas. Os pacientes deveriam manter as suas rotinas diárias o mais similares possíveis ao seu dia-a-dia. A glicose foi monitorada através do aparelho CGMS® - Sistema de Monitorização Contínua da Glicose, marca Medtronic, implantado no tecido subcutâneo<sup>15,17</sup>. O sistema consiste em um sensor subcutâneo implantado ambulatorialmente, e um monitor externo, utilizado para inserir dados externos, armazenar os dados obtidos e receber alertas. O sensor utiliza fluido intersticial para avaliar os níveis de glicose, captando sinais elétricos a cada 10 segundos, convertendo-os em valores glicêmicos armazenando a média de valores a cada cinco minutos. O CGMS realiza 288 medições por dia e 864 nas 72 horas. O aparelho precisa ser calibrado quatro vezes ao dia através de glicemias capilares inseridas pelo paciente. O monitor permite o cadastro de eventos como refeições, uso de medicamentos, exercício, além de outras intercorrências. A leitura dos dados é feita no término do exame através do programa MiniMed Solutions Software MMT - 7310. Os valores de glicose não podem ser visualizados pelo paciente no momento da leitura, apenas após sua leitura pelo programa específico<sup>5,6,11,15,17</sup>. Os pacientes foram orientados a usar o seu glicosímetro de costume para a calibração. O sistema CGMS® aceita valo-

\*Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba  
E-mail: [jufilus@bol.com.br](mailto:jufilus@bol.com.br)

res entre 40 e 400 mg/dl<sup>15,17</sup>. Quando os valores estão fora destes limites, o monitor externo emite um aviso solicitando que seja feita uma nova glicemia capilar para confirmar o valor obtido<sup>5,11,12</sup>. Os parâmetros de glicose definidos pelos autores como ótimos foram entre 70 e 180 mg/dl. Foram analisadas as seguintes variáveis: média dos valores de glicose médios, mínimos e máximos, tanto medidos pelo CGMS® quanto através das glicemias capilares; percentagem de glicemias dentro dos limites estabelecidos como ótimos e a média das hemoglobinas glicosiladas (HbA1c).

## RESULTADOS

O valor de glicose média dos pacientes foi de  $179 \pm 44$  mg/dl. A média dos valores mínimos da glicose foi  $61 \pm 25$  mg/dl pelo monitor e  $78 \pm 43$  mg/dl pelo glicosímetro ( $p = 0,298$ ) enquanto que a dos valores máximos foram de  $336,9 \pm 42$  e  $314,3 \pm 70$  ( $p = 0,400$ ) pelo monitor e glicosímetro, respectivamente. A hemoglobina glicosilada A1c variou de 6,3 a 12,0, com média de  $8,89 \pm 2,2\%$ . A percentagem média dos valores de glicose dentro dos parâmetros pré-determinados foi 48,2%, abaixo dos valores foi 5,6% e acima 46,2% (ver tabelas 1 e 2).

Tabela 1

| Paciente | Glicose Mínima CGMS® | Glicose Máxima CGMS® | Média glicose CGMS® | Glicose Mínima Capilar* | Glicose Máxima Capilar* | Média Glicose Capilar* | Tempo na meta*  | Tempo abaixo da meta* | Tempo acima da meta* | HbA1c (%)      |
|----------|----------------------|----------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------|-----------------------|----------------------|----------------|
| 1        | 55                   | 304                  | 153                 | 73                      | 298                     | 189                    | 57              | 7                     | 36                   | 9.1            |
| 1'       | 47                   | 298                  | 111                 | 51                      | 228                     | 114                    | 72              | 20                    | 8                    | 8.2            |
| 2        | 95                   | 342                  | 202                 | 98                      | 286                     | 207                    | 40              | 0                     | 60                   | 6.3            |
| 3        | 108                  | 400                  | 252                 | 109                     | 400                     | 254                    | 20              | 0                     | 80                   | 11.5           |
| 4        | 42                   | 400                  | 219                 | 43                      | 400                     | 203                    | 35              | 2                     | 63                   | 7.4            |
| 5        | 40                   | 276                  | 150                 | 88                      | 345                     | 188                    | 68              | 3                     | 29                   | 6.3            |
| 6        | 63                   | 320                  | 180                 | 42                      | 207                     | 164                    | 51              | 1                     | 48                   | 8.0            |
| 7        | 80                   | 368                  | 224                 | 179                     | 391                     | 264                    | 35              | 0                     | 69                   | 12.0           |
| 8        | 40                   | 313                  | 155                 | 51                      | 257                     | 140                    | 52              | 10                    | 38                   | 12.0           |
| 9        | 40                   | 348                  | 144                 | 46                      | 331                     | 153                    | 56              | 13                    | 31                   | 8.1            |
| Média    | $61 \pm 25$          | $336,9 \pm 42,4$     | $179 \pm 44$        | $78 \pm 43$             | $314,3 \pm 70,7$        | $187,6 \pm 47,4$       | $48,2 \pm 16,5$ | $5,6 \pm 6,8$         | $46,2 \pm 21,8$      | $8,89 \pm 2,2$ |

\* mg/dl

\* meta dos autores entre 70 e 180 mg/dl  
1 e 1' paciente submetida a 2 avaliações

Tabela 2

| Média Mínima CGMS® | Média Mínima Capilar | <i>p</i> |
|--------------------|----------------------|----------|
| 61                 | 78                   | 0.298204 |
| Média Máxima CGMS® | Média Máxima Capilar | <i>P</i> |
| 336,9              | 314,3                | 0.400557 |
| Média CGMS®        | Média Capilar        | <i>P</i> |
| 179,0              | 187,6                | 0.679111 |

## DISCUSSÃO

O CGMS está indicado para controle das glicemias em todos os diabéticos especialmente nas seguintes situações<sup>17,18,19</sup>:

- Hipoglicemias frequentes
- Ausência da fase catecolaminérgica nas hipoglicemias, pelo controle estrito ou por neuropatia autonômica
- Hiperglicemias
- Cetoacidose de repetição
- Hemoglobina glicosilada constantemente elevada
- Diabetes gestacional ou gestante diabética
- Avaliação do comportamento emocional do paciente perante inúmeras medições da glicemia
- Estabelecer um elo maior entre diabético e médico ou educador em diabetes
- Avaliar o controle glicêmico de diabético em uso de eritropoetina, situação em que a medição da

HbA1c não tem significado

As indicações do uso do CGMS neste grupo de pacientes foram:

- HbA1c elevada
- Relato de constantes hipoglicemias com HbA1c elevada
- HbA1c normal com glicemias capilares elevadas

O grupo de pacientes avaliados neste estudo foi heterogêneo, com pacientes portadores de DM tipo 1 e tipo 2, sendo que os do tipo 1 eram a maioria, com grande variação de idade e maior prevalência de pacientes femininos. Não era o objetivo deste estudo avaliar o peso nem o índice de massa corporal. Este estudo procurou confirmar a correlação entre os valores de glicemias capilares com as glicemias intersticiais obtidas pelo CGMS®, além de tentar comparar o valor da hemoglobina glicosilada A1c imediatamente anterior ao exame com a média dos valores glicêmicos obtidos pelo CGMS® e pelas glicemias capilares. Pelo CGMS a média das glicemias foi discretamente menor que a obtida pelas glicemias capilares, a média das glicemias mínimas foi menor e a média das glicemias máximas foi maior que a das glicemias capilares, porém não houve significância estatística em todas estas comparações.

A hemoglobina glicosilada A1c foi em média de 8,89%, o que equivaleria, pelas diretrizes da ADA (American Diabetes Association)<sup>12</sup> atualizadas em 2004, a uma glicemia média de 240 mg/dl, sendo que em nosso trabalho, a glicemia média pelo CGMS® foi de  $179 \pm 44$  mg/dl.

As metas de glicemia entre 70 e 180 mg/dl foram estabelecidas pelos autores pelo fato de que foram avaliadas glicemias em diversos horários do dia, inclusive imediatamente pós-

prandiais. Em indivíduos normais a glicemia de 2 horas pós prandial não ultrapassa 140 mg/dl<sup>14</sup> portanto estabelecemos a meta de tolerância pós prandial de no máximo 180 mg/dl<sup>12,13,14</sup>. Mesmo com a maior tolerabilidade em relação às médias glicêmicas, os pacientes, apesar de terem permanecido mais tempo dentro dos parâmetros estabelecido como ideais (48,2% do tempo), ficaram 46,2% acima e 5,6% do tempo abaixo da meta, demonstrando um controle inadequado da glicemia na maior parte do dia.

Os valores de hemoglobina A1c refletem o controle glicêmico das últimas 6 a 8 semanas, sendo um dos parâmetros mais utilizados para o seguimento do diabetes<sup>12,13,14</sup>. A ADA estabelece o valor de 7% como objetivo para prevenção de complicações microvasculares<sup>12</sup>. Neste relato, apenas 2 pacientes estavam dentro deste parâmetro, um estava discretamente acima (HbA1c 7,4%), e o restante apresentava valores de HbA1c acima de 8%, refletindo um mau controle<sup>1,2,12,13,14,17</sup>.

## CONCLUSÃO

A monitorização contínua de glicose nestes pacientes permitiu a seus médicos uma análise mais acurada da variabilidade diária das glicemias,<sup>5</sup> o que não foi conseguido apenas com o perfil glicêmico e hemoglobina glicosilada A1c. O uso deste monitor é útil para avaliar a eficácia do tratamento médico estabelecido e a presença de eventos como hipoglicemias<sup>3,8,9</sup> e hiperglicemias<sup>10</sup>, possibilitando assim reduzir as complicações crônicas do diabetes,<sup>1,2</sup> em pacientes sob controle estrito, com valores discordantes entre glicemia capilar e hemoglobina glicosilada<sup>11</sup>.

## Referências

- 1- DCCT TREATMENT GROUP: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1993; 329: 977-986.
- 2- UK PERSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications with type 2 diabetes. **Lancet** 1998; 352: 837-853.
- 3- KAUFMAN FR *et cols*. Nocturnal hypoglycemia detected with the continuous glucose monitoring system in pediatric patients with type 1 diabetes. **J Pediatrics** 2002; 141(5): 625-30.
- 4- MAURAS N. Lack of accuracy of continuous glucose sensors in healthy, nondiabetic children: results of the Diabetes Research in Children Network accuracy study. **J Pediatr** 2004; 144(6): 770- 5.
- 5- CHIA CH; SAUDEK CD. Glucose sensors: toward closed loop insulin delivery. **Endocrinology and Metabolism Clinics** 2004; 33(1): 175- 95, xi.
- 6- GARG SK. The role of continuous glucose sensors. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2004; 33 (1): 163- 73, x- xi.
- 7- CRYER PE, DAVIS SN, SHAMOON H. Hypoglycemia in diabetes **Diabetes Care** 2003;26:1902-1913
- 8- DEWITT DE. Common problems in outpatient management of patients with diabetes in the age of insulin analogues. **Prim Care** 2003; 30 (3): 543- 56, vi.
- 9- PILLAR G. Interactions between hypoglycemia and sleep architecture in children with type 1 diabetes mellitus. **J Pediatr** 2003; 142 (2): 163- 8.
- 10- MCGOWAN K. Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by CGMS in patients with tightly controlled type 1 diabetes. **Diabetes Care** 2002; 25 (9): 1499- 503.
- 11- ZAVALKOFF SR. Evaluation of conventional blood glucose monitoring as an indicator of integrated glucose values using a continuous subcutaneous sensor. **Diabetes Care** 2002; 25 (9): 1603- 6.
- 12- GOLDSTEIN DE *et al*. **Tests of Glycemia in Diabetes**. **Diabetes Care** 2004; 27: 1761-1773.
- 13- SACKS DB, BRUNS DE, GOLDSTEIN DE, MACLAREN NK, MCDONALD JM, PARROTT M: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. **Diabetes Care** 2002; 25:750-786. Reprinted from **Clinical Chemistry** 2002; 48:436-472
- 14- American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes **Diabetes Care** 2004; 28: S4-36S.
- 15- SABBAAH H, MCCULLOCH K, FREDERICKSON L, et al. Detailed Data from a Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) Facilitates Comprehensive Diabetes Management Recommendations. **Diabetes** 2000; 49(Suppl. 1):718.
- 16- LUDVIGSSON J, ISACSON. Clinical use of glucose sensors in the treatment of diabetes in children and adolescents. **Pract Diab Int**. 2003; 20(1):7-12.
- 17- GROSS TM, BODE BW, EINHORN D, et al. Performance Evaluation of the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System During Patient Home Use. **Diabetes Technol Therapeu**. 2000; 2:49-56.
- 18- STEIL GM, BERNABA B, SAAD M, et al. Accurate Determination of Plasma Glucose during Hyper- and Hypoglycemia with a Subcutaneous glucose sensor. **Diabetes**. 2000; 49 (Suppl. 1):510
- 19- GROSS TM, MASTROTOTARO JJ. Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system. **Diabetes Technol Therapeu**. 2000; 2 Suppl.1:S19-26.

Recebido em 03-11-2004

Revisado em 08-11-2004

Aceito em 18-11-2004





plasmáticos podem ser duas a quatro vezes maiores que o valor normal<sup>2,3</sup>. Deficiências nutricionais de vitaminas (folato, B<sub>12</sub> e B<sub>6</sub>) podem provocar hiper-homocisteinemia<sup>2,3,5,6,9</sup>. Selhub et al. sugeriram que concentrações plasmáticas inadequadas de vitamina B<sub>12</sub> são fatores contribuintes em aproximadamente 65% dos casos de hiper-homocisteinemia<sup>2,3,7</sup>.

Outras doenças como psoríase, hipotireoidismo, anemia perniciosa e alguns tipos de neoplasias (leucemia, mama, ovário e pâncreas) estão associados a níveis plasmáticos elevados de homocisteína<sup>2,3,15</sup>. Assim como alguns fármacos (metotrexate, óxido nítrico, fenitoína, carbamazepina, contraceptivos orais a base de estrogênio, penicilamina e teofila) interferem com o metabolismo das vitaminas B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> e folato<sup>2,3,4,7</sup>. A dosagem plasmática de homocisteína encontra-se falsamente diminuída no curso de doenças crônicas ou logo após infarto agudo do miocárdio<sup>15</sup>.

Em nosso meio o custo da dosagem plasmática da homocisteína varia de 100 a 140 reais inviabilizando sua dosagem, como método de *screening* para aterosclerose.

## A ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPER-HOMOCISTEINEMIA E DOENÇA CARDIOVASCULAR

A homocisteína pode contribuir para a aterogênese por efeito citotóxico direto ao endotélio, por estímulo da adesão plaquetária e/ou por promoção de atividade pró-coagulante<sup>2,4,7,8,9</sup> (Tabela 1). Porém, o exato mecanismo pelo qual a hiper-homocisteinemia causa o dano vascular permanece sob investigação<sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup>.

Estudos mostram que o risco relativo de DAC (doença arterial coronariana) é de 1,4 vez maior para a diferença entre níveis baixos (<10 mmol/L) e níveis elevados (>15 mmol/L) de homocisteína, após o ajuste para os outros fatores de risco<sup>4,7,9</sup>.

|  |
|--|
| <p><b>Disfunção endotelial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibição da produção de óxido nítrico</li> <li>• Aumento da produção de substâncias reativas derivadas de oxigênio</li> <li>• Aumento de fator de Von Willebrand e de trombomodulina</li> <li>• Aumento da produção de fator tecidual</li> <li>• Diminuição da produção de antitrombina III</li> </ul> |
| <p><b>Células musculares lisas vasculares</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento da reação proliferativa</li> </ul>  |
| <p><b>Lipoproteínas de baixa densidade</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento da tioração</li> <li>• Mudança de propriedades físico-químicas</li> <li>• Aumento da peroxidação lipídica</li> <li>• Aumento da atividade dos macrófagos</li> </ul>  |
| <p><b>Sistema de coagulação</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuição da meia-vida plaquetária</li> <li>• Diminuição de tromboxano pelas plaquetas</li> <li>• Diminuição da ativação dos fatores V e X</li> <li>• Elevação dos níveis de fibrinogênio</li> <li>• Diminuição da atividade da antitrombina</li> </ul>  |
| <p><b>Estresse oxidativo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Superprodução sistêmica de substâncias reativas derivadas de oxigênio</li> <li>• Diminuição da atividade antioxidante sérica</li> <li>• Aumento da peroxidação lipídica</li> </ul>   |

Tabela 1 – Fatores envolvidos na lesão vascular induzida pela homocisteína.

## EVIDÊNCIAS EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS

Desde a hipótese de McCully, de que a homocisteína poderia causar aterosclerose, abundante evidência epide-

miológica com mais de 20 estudos caso-controle e de coorte, envolvendo mais de 2 mil pacientes, tem validado essa relação<sup>2</sup>.

Em 1991, Clarke et al. compararam níveis de homocisteína após teste de sobrecarga de metionina em homens (< 55 anos) com doença vascular precoce e indivíduos normais. Hiper-homocisteinemia foi encontrada em 42% dos pacientes com doença cerebrovascular, 28% com doença vascular periférica e 30% com doença coronariana, mas em nenhum dos controles. Observou-se também, que o risco relativo de doença coronariana nos pacientes com hiper-homocisteinemia foi aproximadamente 24 vezes maior que em controles<sup>2,3</sup>.

Em 1992, elevadas concentrações de homocisteína foram relatadas como fator de risco independente para infarto do miocárdio em homens participantes do estudo prospectivo *U.S. Physicians Health Study*. Neste relato, os autores estimaram que aproximadamente 10 dos 271 infartos observados poderiam ser atribuídos a hiper-homocisteinemia. O limite de elevação do risco para a doença foi observado a partir de níveis de homocisteína superiores a 15,8 mmol/L, correspondente ao 95<sup>o</sup> percentil para indivíduos controles<sup>2,3,10</sup>.

Em 1995 Selhub et al.<sup>12</sup> demonstraram a prevalência de estenose de carótidas com o aumento de níveis séricos de homocisteína. Em um estudo cruzado-seccional de 1041 pacientes, evidenciou-se que o risco de estenose de carótidas aumentou em pacientes com níveis de homocisteína entre 11.4 e 14.3 mmol/L, que previamente eram considerados normais, ou seja sem doença ateromatosa de carótidas<sup>2,12</sup>.

Em uma metanálise de 1995, Boushey et al. estimaram que 10% do risco de doença coronariana na população geral poderiam ser atribuídos a homocisteína. Propuseram, ainda, a seguinte analogia: um aumento de 5mmol/L de homocisteína sérica elevaria o risco tanto quanto um aumento de 20 mg de colesterol e sugeriram que o aumento da ingestão diária de folato de aproximadamente 200 mg/dia reduziria a concentração total de homocisteína por 4 mmol/L, o que poderia ter impacto na mortalidade cardiovascular<sup>2,3</sup>.

Em 1996, Den Heijer et al demonstraram que hiper-homocisteinemia moderada é fator de risco independente para tromboembolismo venoso. Uma concentração plasmática de homocisteína acima de 22 mmol/L aumentaria o *odds ratio* de TVP (trombose venosa profunda) em 4.0<sup>5</sup>.

Em 1997, Graham et al. propuseram que a concentração sérica elevada de homocisteína conferia risco de doença vascular semelhante a aquele proporcionado pelo tabagismo ou pela hipercolesterolemia. Sugerindo que o controle da hipertensão e do tabagismo parece ser especialmente importante em pacientes com hiper-homocisteinemia<sup>2,3,13</sup>.

Em 1997 Nygard et al.<sup>6</sup> (Tabela 2) publicaram estudo prospectivo envolvendo 587 pacientes com doença coronariana angiograficamente documentada. Foram obtidas concentrações séricas basais de homocisteína, sendo os pacientes seguidos, em média, por 4.6 anos, período no qual 10.9% deles morreram por doença coronariana. Esses investigadores encontraram forte e gradual associação entre nível de homocisteína plasmática e mortalidade total, sendo esta relação mais importante para homocisteinemia acima de 15 mmol/L. Apesar disso, o nível de homocisteína sérica nesse estudo não mostrou correlação com a extensão da doença coronariana, sugerindo que a hiper-homocisteinemia estaria relacionada a eventos agu-

dos, levando a instabilização da placa aterosclerótica e conseqüentemente a maior mortalidade<sup>2,3,6,9</sup>. Em 27 estudos publicados 22 apresentaram homocisteína plasmática de jejum elevada com um *odds ratio* de 1.2-10.9 depois de ajustados os demais riscos para DAC. No entanto, é possível que determinados fatores de risco para DAC também possam ser fator predisponente para a hiperhomocisteinemia. Críticas são feitas a alguns estudos que usaram indivíduos saudáveis como grupo controle, pois, sabe-se da relação inversa entre níveis de homocisteína e estilos saudáveis de vida como o hábito de não fumar ou fazer uso de cafeína, assim como usar multivitaminas. A Homocisteína esta relacionada a hipertensão arterial, dislipidemia e hiperglicemia, porém, acredita-se, que a mesma seja um fator independente de risco<sup>15,16,18</sup>.

Risco Relativo (e 95%IC)

| Homocisteína (µmol/L) | Nº Pacientes (n=587) | Mortalidade tota (%) | Mortalidade*   | Morte/DAC**    |
|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------|----------------|
| <9                    | 130                  | 3.8                  | 1.0            | 1.0            |
| 9-14.9                | 372                  | 9.9                  | 1.9 (0.7-5.1)  | 2.3 (0.7-7.7)  |
| 15-19.9               | 59                   | 25.4                 | 2.8 (0.9-9.0)  | 2.5 (0.6-10.5) |
| >20                   | 26                   | 26.9                 | 4.5 (1.2-16.6) | 7.8 (1.7-35.1) |

**Tabela 2** : Relação entre Homocisteína plasmática, mortalidade e morte devido a DAC Estudo de NYGARD et al<sup>6</sup>

IC = Intervalo de Confiança

\*Ajustado para idade, sexo, fração de ejeção ventricular esquerda, creatinina, colesterol total, extensão da DAC, tratamento, hipertensão arterial, DM 2, fumo, contagem de plaquetas

\*\* Ajustado para idade, sexo, fração de ejeção ventricular esquerda, creatinina, colesterol total, extensão da DAC.

*p for trend* = 0.01. Adaptado de Booth et al<sup>15</sup>.

### ASSOCIAÇÃO ENTRE ÁCIDO FÓLICO, VITAMINA B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> & EVENTOS CARDIOVASCULARES

A homocisteína pode ser também, somente, um marcador inespecífico de deficiência de vitaminas. Várias publicações têm sido feitas mostrando a relação inversa entre níveis séricos de folato e B<sub>6</sub> com DAC, não ficou entretanto, comprovado a ligação de níveis séricos de B<sub>12</sub> e doença cardiovascular<sup>15</sup>.

### TRATAMENTO

Varia de acordo com as causas subjacentes, porém, os níveis de homocisteína podem ser reduzidos por ingestão de folato, vitamina B<sub>6</sub> e vitamina B<sub>12</sub><sup>2,3,4,7,8,9,11</sup>. São várias as fontes dietéticas ricas em vitamina do complexo B e folato. As doses recomendadas pelo RDA (*Recommended Daily Allowance*) são apresentadas na Tabela 3.

| Vitamina                 | Recommended Daily Allowance RDA        | Média de ingestão diária Adultos | Fonte - Dieta  |
|--------------------------|--|----------------------------------|--|
| Ácido Fólico             | Homens - 200 mcg<br>Mulheres - 180 mcg | 200 a 300 mcg                    | Folhas verdes, lentilhas, Laranja, cereais, aveia, etc               |
| Vitamina B <sub>6</sub>  | 1.6mg                                  | 1.5mg                            | Carne, peixe, folhas verdes, leite, ovos, batata, germe de trigo etc |
| Vitamina B <sub>12</sub> | 2.4 mcg                                | 4 - 8 mcg                        | Salmão, ostra, fígado, caranguejo, soja, leite etc                   |

**Tabela 3** Adaptada Canadian Task Force on Preventive Health Care<sup>15</sup>

Todos os tratamentos preconizados incluem a combinação de folato (1-5 mg), vitamina B<sub>6</sub> (5-50 mg) e B<sub>12</sub> (0.02-1 mg). Uma metanálise de 12 estudos mostrou que a reposição

com 0.4 a 5 mg de ácido fólico diminuiu a homocisteína em 25%<sup>15,18,19,20</sup> em pacientes com ou sem DAC. Usando-se somente, a vitamina B<sub>12</sub>, a homocisteína diminuiu cerca de 7%<sup>15</sup>.

Embora a B<sub>6</sub> tenha um efeito pequeno na diminuição da homocisteína, estudos tem mostrado seu efeito após sobrecarga com metionina com declínio cerca de 21 a 42% na homocisteína<sup>16,20</sup>. A recomendação atual do *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos para que todos os cereais sejam enriquecidos com 140 mcg de ácido fólico por 100 g, coloca em discussão se esta reposição é suficiente para normalizar os níveis elevados de homocisteína<sup>15,18,19, 20</sup>.

### ORIENTAÇÕES DA ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE CARDIOLOGIA (AMERICAN HEART ASSOCIATION)<sup>15,19,20,21</sup>

#### Dosar a homocisteína em:

- Idosos
- Indivíduos com história familiar de aterosclerose prematura

#### Sugerem:

- Manutenção da homocisteína abaixo de 10 mmol/L
- Prescrever inicialmente a reposição através de dieta
- Caso o tratamento dietético seja inefetivo, fazer uso de 400 mcg de ácido fólico, 2 mg de vitamina B<sub>6</sub>, 6 mcg de B<sub>12</sub>.

Atenção para não mascarar com a reposição de folato isolada, deficiência oculta de B<sub>12</sub>.

No entanto, apesar de toda a discussão entre os autores, estudos prospectivos ainda são necessários para verificar o valor dessa terapia na prevenção da aterosclerose<sup>2,3,4,7,11</sup>.

### CONCLUSÃO

Diversos estudos demonstraram que um nível moderadamente alto de homocisteína no plasma é um fator de risco independente para doença vascular aterotrombótica. A homocisteína promove aterotrombogênese por uma variedade de mecanismos, embora não esteja claro se a homocisteína isoladamente ou relacionada aos cofatores seja o responsável primário pela aterotrombogênese. O tratamento com suplementação vitamínica reduz os níveis de homocisteína na maioria dos casos, mas não se sabe se reduz o risco cardiovascular. Estudos prospectivos, randomizados são ainda necessários para determinar o efeito da suplementação vitamínica na morbidade e mortalidade cardiovascular.

### Referências

- 1- LOSCALZO J. Homocysteine in health and disease. *N Engl J Méd* 2002; 346: 385.
- 2- WELCH G.N, LOSCALZO J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338:1042-1050.
- 3- SOUZA A.G.M.R, PIEGAS L.S, SOUZA J.E.M.R. Fatores de Risco Emergentes para Doença Coronária. *Série Monografias Dante Pazzanese 2000*; III: 58-63.
- 4- FILHO R.D.S. Há novos fatores de Risco Coronário? *Manual de Cardiologia da SOCESP 2000*; 21:104.
- 5- HEIJER M.D, KOSTER T, BLOM H.J, BOS G.M.J, BRIET E, REITSMA P.H, VANDENBROUCKE J.P, ROSENDAAAL F.R. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:759-62.
- 6- NYGARD °, NORDREHAUG J.E, REFSUM H, UELAND P.M, FARSTAD M, VOLLSET S.E. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337:230-36.
- 7- ROSENSON R, KANG D.S. Overview of homocysteine. *Up-to-date* 2003; 11:3.
- 8- LOSCALZO J. Homocysteine and dementias. *N Engl J Med* 2002; 346:466-68.

- 9- BOOTH G.L, WANG E.E.L. Preventive health care: screening and management of hyperhomocysteine for prevention of coronary artery disease events. **Can Med Ass J** 2000; 163:1.
- 10- STAMPFER M.J, MALINOW M.R, WILLETT W.C. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. **JAMA** 1992; 268:877-81.
- 11- STAMPFER M.J, MALINOW M.R. Can lowering homocystein levels reduce cardiovascular risk ? **N Engl J Med** 1995; 332:328-9.
- 12- SELHUB J, JACQUES P.F, BOSTOM A.G. Association between plasma homocystein concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. **N Engl J Med** 1995; 332:286-91.
- 13- GRAHAM I.M, DALY L.E, REFSUM H. Plasma homocystein as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. **JAMA** 1997; 277:1775-81.
- 14- MALINOV MR, BOSTOMAG, KRAUS RM. Pathways of homocysteine metabolism. **Circulation** 1999; 99:178.
- 15- GILLIAN L. BOOTH, ELAINE E.L. WANG, WITH THE CANADIAN TASK FORCE ON PREVENTIVE HEALTH CARE Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events **CMAJ** 2000; 163(1):21-9  
BOUSHEY CJ, BERESFORD SAA, OMENN GS, MOTULSKY
- 16- AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. **JAMA** 1995; 274:1049-57.
- 17- KLUIJTMANS LAJ, VAN DEN HEUVEL LPW, BOERS GHJ, FROSST P, STEVENS EMB, VAN OOST BA, et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. **Am J Hum Genet** 1996; 58:35-41.
- 18- EIKELBOOM JW, LONN E, GENEST J JR, HANKEY G, YUSUF S. Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. **Ann Intern Med** 1999; 131:363-75.
- 19- MALINOW MR, DUELL PB, HESS DL, ANDERSON PH, KRUGER WD, PHILLIPSON BE, et al. Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. **N Engl J Med** 1998; 338:1009-15.
- 20- RIMM EB, WILLETT WC, HU FB, SAMPSON L, COLDITZ GA, MANSON JE et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. **JAMA** 1998; 279:359-64.
- 21- MALINOW MR, BOSTOMAG, KRAUSS RM. Homocysteine, diet and cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee, American Heart Association. **Circulation** 1999; 99:178-82.

Revisão encomendada em 25-05-2003

Recebido em 08-10-2003

Revisada em 20-10-2003

- 01** Serão publicados artigos originais, notas prévias, relatórios, artigos de revisão e de atualização em, língua portuguesa ou inglesa, devendo a ortografia portuguesa seguir a oficial. Poderão ser republicados artigos em condições especiais.
- 02** Os trabalhos em língua portuguesa devem vir acompanhados, pelo menos, por um título, unitermos e um resumo em língua inglesa para fins de cadastramento internacional. Resumos em outras línguas poderão ser anexados também, a critério do autor.
- 03** Os trabalhos recebidos pelo Editor serão analisados com a Assessoria do Conselho Editorial. Pequenas alterações de "copy desk" poderão ser efetivadas com a finalidade de padronizar os artigos, sem importarem em mudanças substanciais em relação ao texto original.
- 04** Os trabalhos devem ser encaminhados em disquetes e em duas vias impressas. O texto deve vir digitado em laudas contendo de 20 a 24 linhas e linhas com 70 a 75 espaços, com o objetivo de permitir à diagramação o cálculo do espaço necessário para cada artigo.  
O processador de texto utilizado deve ser qualquer programa compatível com Windows (Word, Write etc.). Deve ser assinalado no disquete qual o programa empregado e o nome do arquivo correspondente ao trabalho.
- 05** O trabalho deverá ter, obrigatoriamente:
- título (com tradução para o inglês);
  - nome completo dos autores;
  - citação do local (endereço completo) onde fora realizado o trabalho;
  - títulos completos dos autores;
  - unitermos (ou "palavras-chave") em português e inglês;
  - resumo do trabalho em português, sem exceder um limite de 250 palavras;
  - introdução;
  - material ou casuística e método ou descrição do caso;
  - resultados;
  - discussão e/ou comentários (quando couber);
  - conclusões (quando couber);
  - summary (resumo em língua inglesa), consistindo na correta versão do resumo, não excedendo 250 palavras;
  - referências bibliográficas (como citados a seguir no item 08) em ordem alfabética;
  - as ilustrações anexas devem seguir regulamentação apropriada, descrita no item 07.
- 06** Caberá ao Editor julgar textos demasiadamente longos, suprimindo - na medida do possível e sem cortar trechos essenciais à compreensão - termos, frases e parágrafos dispensáveis ao correto entendimento do assunto. O mesmo se aplica às tabelas excessivamente extensas, que possam ser consideradas parcial ou totalmente dispensáveis.  
Em trabalhos prospectivos, envolvendo seres humanos, é considerada fundamental a aprovação prévia por um Comitê de Ética, devendo o trabalho seguir as recomendações da Declaração de Helsinki. Os pacientes devem ter concordado com sua participação no estudo.
- 07** Ilustrações: constam de figuras e gráficos, referidos em números arábicos (exemplo: Fig. 3, Gráfico 7), sob a forma de desenhos a nanquim, fotografias ou traçados (ECG etc.). Quando possível deverão ser enviadas em forma original. Somente serão aceitas as ilustrações que permitirem boa reprodução. Não devem ser coladas no meio do texto do artigo e sim em folhas anexas com as respectivas legendas datilografadas na parte inferior da mesma (uma folha para cada ilustração). Deve tomar-se o cuidado de numerar cada ilustração no verso da mesma e indicar o correto lugar onde deve ser inserida. Tabelas e quadros serão referidos em números arábicos, constando sempre o respectivo título, de maneira precisa. As tabelas e quadros dispensam sua descrição no texto e têm a finalidade de resumir o artigo. As unidades utilizadas para exprimir os resultados (m, g, g/100, ml etc.) figurarão no alto de cada coluna. Caberá ao Editor julgar o excesso de ilustrações (figuras, quadros, gráficos, tabelas etc.), suprimindo as redundantes.
- 08** As referências bibliográficas devem seguir a ordem alfabética ou a ordem de aparecimento no texto. Constarão delas todos os autores citados no texto. Devem conter: nome do autor (inclusive de todos os colaboradores), título do trabalho, nome da revista abreviado de acordo com os critérios da World List of Scientific Periodicals (Buterwoths, Londres, 4ª edição, 1963-65), seguindo-se o número do volume, páginas inicial e final e ano. Quando se tratar de livro, deverão ser indicados o autor, título do livro (em itálico ou negrito), tradutor, firma editora, cidade em que foi publicado, volume, número da edição, ano de impressão, páginas inicial e final. Em se tratando de capítulo de livro, devem constar: nome do autor do capítulo, título do capítulo, seguido da palavra latina *in*, nome do autor da obra, título do livro e demais indicações referidas acima.  
Exemplo de citação de trabalho publicado livro:  
SKARE, T.L. **Reumatologia**: Princípios e Práticas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999; 260-262  
Capítulo de Livro: RUCH, T.C. Somatic Sensation. In RUCH T.C et al **Neurophysiology**. Philadelphia Saunders 1963 ;330-332  
Artigo de Periódico: GRUESSNER R.W.G, SUTHERLAND D.E.R, NAJARIAN J.S, et al. Solitary pancreas transplantation for non uremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. **Transplantation** 1997; 64: 1572-77.
- 09** Os nomes de medicamentos citados no texto (nomes de fantasia, oficiais, patenteados, químicos e siglas de pesquisa) devem obedecer à regulamentação correspondente da Organização Mundial da Saúde, segundo normas resumidas por KOROLKOVAS, A. - Nomenclatura Editorial Normativa - Nomes de fármacos (Drug Nomenclature). Rev. Bras. Clin. Terap. 5: 1976 (fevereiro).
- 10** Os autores receberão dez exemplares da edição em que seu trabalho foi publicado (a título de separatas), que lhe serão enviados diretamente ao local em que o trabalho fora realizado. Separatas deverão ser encomendadas e previamente combinadas com a Direção Comercial.
- 11** Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor.  
Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho. O conteúdo dos artigos é de responsabilidade dos autores. Deverá ser sempre indicada a fonte obtida de recursos.
- 12** Será dada prioridade absoluta na publicação dos artigos e/ou notas que versarem sobre assuntos diretos ou indiretamente relacionados à finalidade básica da **Revista Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental**.