

# A RENOVAÇÃO E A MANUTENÇÃO DOS TECIDOS – AS CÉLULAS TRONCO

JOÃO CARLOS REPKA<sup>1</sup>  
RODRIGO THEODORO BELILA<sup>2</sup>  
MICHEL WENTZ ANTUNES<sup>2</sup>

A complexidade de organização de um organismo multicelular, quando adulto, pode ser comparada a uma sociedade “ideal”, onde cada membro dos diferentes segmentos sociais necessita desempenhar satisfatoriamente a sua função, para que a mesma evolua, mantendo o equilíbrio. O mesmo ocorre com os tecidos que formam os órgãos de um organismo multicelular. Estes são formados por conjuntos de células especializadas que se diferenciaram durante a fase embrionária para desempenharem funções específicas.

Normalmente, os tecidos adultos são compostos por um número de linhagens celulares distintas e irreversivelmente determinados, isto é, durante a fase embrionária, as células são designadas a seguirem uma determinada via especializada de desenvolvimento, refletindo uma alteração do caráter interno da célula. Além das células com características definidas que se agrupam para formar tecidos, há outros tipos de células com características próprias que também mantêm este tecido e se encontram entre as suas células, como as células endoteliais dos vasos sanguíneos, as células nervosas, os macrófagos ou ainda os melanócitos. Portanto, quase todo tecido é uma mistura de muitos tipos de células que devem permanecer diferentes umas das outras.

As células, em geral, têm vida mais curta que o organismo a que pertencem, portanto, durante a vida adulta em quase todos os tecidos as células morrem e são substituídas, com exceção, das células nervosas e das células do músculo cardíaco, que persistem durante toda a vida sem se dividir e sem serem substituídas. As células do próprio tecido são renováveis e, capazes de substituir as que morrem por apresentarem duas propriedades fundamentais que as capacitam a manter a forma e a função do tecido: 1) por terem uma memória celular e 2) por estarem continuamente sob influência dos sinais de outras células, sentindo o seu ambiente e ajustando a sua proliferação e propriedades de adaptação, chamado de modulação celular.

## **Por que nos tecidos pode ser feita substituição celular por células-tronco e o que são estas células?**

A substituição celular nestes tecidos não ocorre através da simples duplicação, mas sim, através de células-tronco, porque as células diferenciadas que compõem estes tecidos perderam a capacidade de se duplicar. O epitélio do tubo digestivo, em especial, do duodeno, tem suas células-tronco protegidas na região da cripta da vilosidade e, a medida que as células vão caminhando ao longo da vilosidade, vão se diferenciando e ao chegarem no ápice, estão totalmente diferenciadas e perdem a capacidade de se dividir. Já na epiderme, as células da camada mais externa perdem o núcleo devido ao desgaste e, no caso das hemácias dos mamíferos, devido o núcleo ser expelido da célula.

As células-tronco são células determinadas, mas não diferenciadas, isto é, elas seguem uma determinada via especializada de desenvolvimento, mas não apresentam uma especialização aparente. Por exemplo, a célula-tronco da epiderme é uma fonte de células epidérmicas; a espermatogônia, fonte de espermatozoides. Estas células-tronco são denominadas de unipotentes por darem origem a somente um tipo de célula diferenciada.

Quando células-tronco dão origem a vários tipos de células são chamadas de pluripotentes, como é o caso das células-tronco que dão origem aos vários tipos de células sanguíneas. Portanto, as propriedades definidas para uma célula-tronco são as seguintes: 1. Ela não está terminalmente diferenciada (isto é, não é o fim de uma via de diferenciação). 2. Ela pode dividir-se sem limite (ou pelo menos pela vida toda do indivíduo). 3. Quando se divide, cada célula-filha tem uma escolha: pode permanecer como célula-tronco, ou pode se diferenciar (FIGURA 1).

1 - Professor Titular da Disciplina de Microbiologia e Imunologia da Faculdade Evangélica do Paraná – FEPAR  
2 - Acadêmicos do quarto ano do curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná - FEPAR.  
e-mailrepka@hospitalcaron.com.br

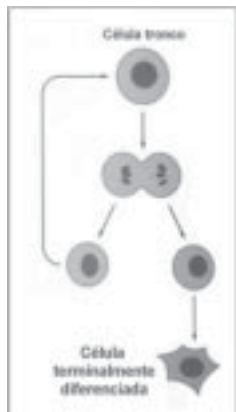


Figura 1- Definição de uma célula-tronco. Cada célula-filha produzida quando uma célula-tronco se divide pode permanecer como uma célula-tronco ou tornar-se terminalmente diferenciada (ALBERTS et al., 1997 – modificado).

**Mas, de onde vêm as primeiras células-tronco?**

**Que fatores determinam se uma célula-tronco se divide ou fica quiescente?**

**Quem decide se uma célula-filha permanece como célula-tronco ou se diferencia e de que forma a diferenciação de um célula-filha é regulada depois que foi destinada a diferenciar-se ?**

As células-tronco derivam de células embrionárias, a partir do estágio de blástula (com capacidade de originar todos os tecidos) e das células germinativas primordiais, que eventualmente se diferenciarão em espermatozóides ou oócitos.

Na epiderme do indivíduo adulto as células-tronco se localizam na camada basal, que é a camada celular mais interna, em contato com a lâmina basal. Ao se dividirem, enquanto uma célula-filha permanece como célula-tronco, a outra vai se diferenciando e o seu núcleo vai degenerando, a medida que se dirige para as camadas mais externas, produzindo uma camada de células mortas queratinizadas que são continuamente eliminadas da superfície. Glândulas conectadas à epiderme, como as glândulas mamárias, têm suas próprias células-tronco e padrões distintos de renovação.

Quando por algum motivo ocorre um ferimento na epiderme, as células epidérmicas saudáveis migram e proliferam para cobrir a área descoberta, através de divisão das células-tronco. Provavelmente, um dos fatores que determinam se uma célula-filha se diferenciará ou se manterá como célula-tronco é a perda, ou não, do contato com a lâmina basal ou com o tecido conjuntivo exposto na ferida. Aquelas células que perdem o contato se diferenciam e aquelas que o mantêm, permanecem com o potencial de célula-tronco. Outro fator determinante seria a maior quantidade de integrinas em sua membrana.

Células-tronco neurais podem ser estimuladas a se dividirem, "in vitro", por fatores de crescimento epidérmico ou pelo fator-2 de crescimento de fibroblastos. Quando estas células são transplantadas para um cérebro normal, elas se integram e se diferenciam na cadeia de células neurais e glias. Não se sabe ainda se estas células têm a capacidade de regenerar um tecido completo, depois de injuriado, para então poder afirmar com certeza que são células-tronco.

Experimentos "in vitro" também mostram que além dos fatores de crescimento, estímulos mecânicos podem levar células-tronco mesenquimais (células que se encontram na medula óssea de adulto) a gerar diferentes tecidos. Por exemplo, aplicando uma força de compressão, as células desenvolvem-se em ossos; enquanto uma força de tensionamento, isto é, esticando a matriz que envolve as células, há o desenvolvimento de tendões e deixando as células-tronco mesenquimais agrupadas, surge cartilagem.

Existem linhas de pesquisa que têm como objetivo reprogramar uma célula somática qualquer para se tornar uma célula-tronco embrionária para fins terapêuticos. Basicamente, as técnicas consistem em transferir o núcleo de uma célula somática para um oócito anucleado, humano ou de outro animal, deixá-lo desenvolver "in vitro" até o estágio de blástula, momento em que a primeira massa de células interna seria imunocirurgicamente retirada e transferida para outra placa, contendo meio de cultura, onde as células-tronco presentes nesta massa celular, se diferenciarão em vários tipos de células, por exemplo, nervosas, musculares ou sanguíneas, para posterior transplante nos pacientes (Figura 2).

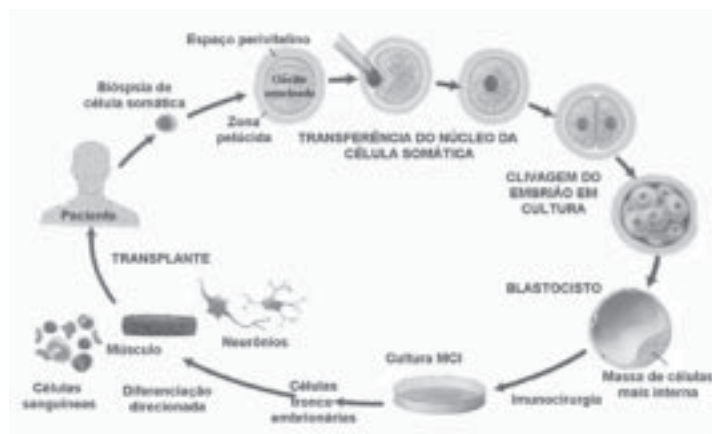


Figura 2- Tecido para transplante. Uma célula é retirada do paciente e o núcleo da célula somática é transferido para um oócito anucleado. Ao embrião resultante é permitido se desenvolver até o estágio de blástula. A massa de células mais interna do blastocisto é retirada por imunocirurgia e cultivada. As células-tronco embrionárias são oriundas deste meio e são direcionadas para se diferenciarem em um tipo celular particular (por exemplo, neurônios para repor aqueles perdidos na doença de mal de Parkinson, células pancreáticas para pacientes com diabetes, hepatócitos para tratar cirrose hepática) e são transplantadas no paciente (GEARHART e SOLTER, 1999 - modificado).

Outra corrente de pesquisadores propõem a reprogramação de células somáticas introduzindo o citoplasma de células-tronco embrionárias. O problema está em não se ter domínio dos eventos que envolvem a reprogramação do núcleo, como, a ativação antecipada de genes que estavam inativos, o início da síntese de DNA, alteração na estrutura da cromatina, além de não se ter conhecimento das alterações moleculares de um núcleo adulto transplantado para um oócito anucleado.

## Células-tronco de fígado dão origem a células do pâncreas

Pesquisadores norte-americanos induziram células-tronco do fígado de ratos a se transformarem em células pancreáticas produtoras de insulina. Esse resultado abre a possibilidade de, no futuro, os médicos usarem células do próprio paciente para tratar o diabetes.

A pesquisa está longe de ter uma aplicação clínica, mas sugeriu que as células-tronco apresentam uma flexibilidade maior do que se imaginava anteriormente, afirmou Lijun Yang, da Universidade da Flórida, em Gainesville.

No futuro, pode se tornar possível tratar o diabetes por meio da geração de células produtoras de insulina a partir de células extraídas da própria pessoa, disse Yang, que é coordenadora do estudo atual.

"Estamos no começo da curva de aprendizagem da biologia das células-tronco adultas. Esse estudo é o primeiro passo nessa direção", explicou a pesquisadora. O diabetes tipo 1 também é chamada de diabetes juvenil porque, em geral, afeta pessoas mais jovens que a forma mais comum da doença, o diabetes tipo 2. No diabetes tipo 1, o sistema imunológico ataca as células do pâncreas que produzem insulina. O distúrbio provoca a redução ou a eliminação da produção desse hormônio, que regula o nível de açúcar no sangue. As vítimas dessa forma da doença precisam receber injeções diárias de insulina.

Para recuperar-se do diabetes tipo 1, o organismo necessita da reposição do suprimento de células produtoras de insulina. Agora, a equipe de Yang descobriu uma nova forma de fazer isso pelo menos em ratos.

Com base no conhecimento de que as células pancreáticas e as hepáticas são originadas pelo mesmo grupo de células embrionárias, os pesquisadores testaram a possibilidade de transformar células-tronco do fígado de ratos adultos em células do pâncreas produtoras de insulina. As células-tronco são mais abundantes nos estágios mais iniciais de desenvolvimento dos seres vivos, mas alguns tecidos adultos contêm reservatórios desse tipo de célula, que é altamente adaptável.

As células-tronco retiradas do fígado de ratos adultos foram cultivadas em um ambiente rico em açúcar, destinado a imitar as condições do pâncreas. Essas estruturas começaram a se diferenciar e, diferentemente das células hepáticas, conseguiram produzir insulina. Após o transplante para o pâncreas de ratos diabéticos os níveis sanguíneos de açúcar desses animais voltaram ao normal em dez dias, segundo artigo publicado na edição "on-line" antecipada da revista "Proceedings of the National Academy of Sciences".

A pesquisa abre a possibilidade de que células da medula óssea da própria pessoa sejam usadas para tratar o diabetes. Yang explicou que estudos anteriores demonstraram que células-tronco de medula óssea podem originar células-tronco de fígado.

"Se as células-tronco derivadas de medula óssea puderem se transformar em células produtoras de insulina, as células-tronco de medula de pacientes com diabetes tipo 1 poderão ser utilizadas como fonte para o doente obter suas próprias estruturas que fabricam insulina", disse Yang. Nesse caso, não haveria necessidade de usar medicamentos imunossupressores para evitar que o organismo rejeite as células, disse a especialista. Essa terapia ainda está distante. Atualmente, a equipe avalia, em modelo animal, a eficiência dessas células na reversão do diabetes. "A principal questão é determinar se uma injeção de células vai durar toda a vida ou se serão necessárias várias injeções", disse a coordenadora da pesquisa. Yang acrescentou que os pesquisadores ainda precisam determinar se a transformação das células hepáticas é permanente ou se eventualmente elas retomarão suas funções originais. "Também precisamos nos certificar de que o transplante de células derivadas do fígado não provocará efeitos colaterais, disse Yang".

"Sempre que uma célula é colocada em cultura, ela é alterada. Por isso, há risco de que, ao implantar essa célula em um organismo, ela possa gerar um tumor", explicou a especialista.

A equipe coordenada por Yang desenvolve também um estudo para determinar se essas células produtoras de insulina derivadas de células-tronco permanecem normais .

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante a vida de um organismo multicelular é constante a renovação de, praticamente, todas as células do tecido.

Para substituição das células mortas em um indivíduo adulto há duas formas, que pode ser por simples duplicação ou pela divisão das células-tronco.

Pelo que foi discutido ao longo deste texto, fica claro que as células-tronco desempenham um papel imprescindível na substituição celular, pois, estas células, embora sejam determinadas durante a fase embrionária, ainda mantêm a capacidade de se dividirem, dando origem a uma célula-filha que se diferencia terminalmente para substituir aquela que morreu e outra que não se diferencia, mantendo as características de célula-tronco. Com isso, sua capacidade de dividir-se não tem limites, pelo menos durante a vida do indivíduo.

Além de originar células de um mesmo tecido, elas podem também dar origem a células de outros tecidos, denominadas, por isso, de células pluripotentes. Devido a esta característica, estas células estão sendo estudadas para fins terapêuticos.

## Referências Bibliográficas:

- 1- ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WATSON, J.D. Células diferenciadas e a manutenção dos tecidos. In: **Biologia Molecular da Célula**. 3ed., Porto Alegre: Arte Médicas, 1139-1195, 1997.
- 2- BJORKLUND, A.; SVENDSEN, C. Breaking the brain-blood barrier. **Nature**, 397, 1999.
- 3- FLETCHER, J.; BRAND, U.; RUNNING, M.P.; SIMON, R.; MEYEROWITZ, E. Signaling of cell fate decisions by CLAVATA 3 in Arabidopsis shoot meristems. **Science**, 283:1911-1913, 1999.
- 4- JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Divisão de trabalho entre as células. Diferenciação. In: **Biologia Celular e Molecular**. 5ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 194-204, 1991.
- 5- SOLTER, D.; GEARHART, J. Putting stem cell to work. **Science**, 283 :1468-1470, 1999.
- 6- VOGEL, G. Harnessing the power of stem cells. **Science**, 283:1432-1435, 1999.

Editor Chefe:  
Miraluci P. R. Gama

Editores:  
Stênio L. Camacho  
Luiz C. Bruel de Oliveira  
Edna J. L. Barbosa  
Gleyne L. K. Biagini  
João Carlos Repka  
Luís Carlos Woelner  
Thelma L. Skare  
Maria Augusta Zella  
Salmo Raskin  
Cinthia R. Cardoso  
Cristina A. Suguira  
Luciane Saito  
Patrícia P. Alves

Editores Convidados:  
Hans Graf (UFPR)  
Henrique de L. Suplicy (UFPR)  
Amanda Musachio (RJ)  
João C. Simões (FEPAR)  
Tatiana Zacharow (FEPAR)  
Paulo Mathias (UEM)  
Ailema L. Frank (FEPAR)  
Anelise R. Budel (FEPAR)  
Carlos R. Caron (FEPAR)  
Denis J. Nascimento (UFPR)  
Fabiana Mansani (UFPG)  
Luís A. B. Borba (FEPAR)  
Marcos Pereira (FEPAR)  
Paulo Rossi (FEPAR)  
Mitchell B. Lewis (HNSG)  
João P. dos Reis Velloso F<sup>o</sup>.(RJ)  
Marisa H. Cesar Coral (UFSC)  
Claudio Albino (UEM)  
Wilson Eik Filho (UEM)  
Andréa M. Fabrício (HUEC)  
Ana Lúcia Fedalto (UTP)  
André Picolomini (UTP)  
Ricardo R. Gama (FEPAR)  
Cristina F. Magro  
Eliane Cardon da Costa  
Agajan Bedrossian  
Fábio F. Gomes  
Luciana R. Zeve  
José Eduardo L. Nicoluzzi (HAC)  
Carlos G. W.C. Marmanillo (HAC)

Impressão:  
G.M. Editora Paranaense Ltda.  
Tel.: (41) 649-1911 - Fax: (41)649-1616  
BR 277 - Rod. do Café - Km 9,3  
Campo Largo - PR - CEP: 83.600-970  
e-mail: edipar@edipar.com.br  
Revisão final: GEED-HUEC  
Diagramação: Luciane Saito  
Sergio A. Lima  
Juarez Borato

Endocrinologia & Diabetes Clínica e Experimental é uma revista médico-científica quadrimestral 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: udhuc@aol.com.br  
Tiragem desta edição: 600 exemplares.

Editorial:	A renovação e a manutenção dos tecidos - As células tronco.....03
Expediente.....06	
Artigos de revisão:	Gastropatia Diabética - Fisiopatologia, sintomas e tratamento.....07 Osteoporose no homem.....12
Biologia Molecular	Doenças Mitocondriais.....16
Artigo Original	Estudo preliminar dos efeitos na composição corporal de mulheres submetidas a gastropastia em Y-de-Roux.....22
Relato de Caso:	Insulinoma.....26
Tópicos em Clínica Médica:	• Anemia perniciosa: entendendo uma patologia associada doenças endocrinológicas autoimunes.....26 • Artigo Original: Prevalencia de fenômenos alérgicos em portadores de fibromialgia.....30
Educação em Diabetes - Artigos Originais	• Projeto DOCE@: Resultados preliminares de um estudo multicêntrico em educação continuada no diabetes - Núcleo Curitiba (CT) Célula Maringá (M).....32 • Avaliação do nível de conhecimento dos pacientes diabéticos, da Unidade de Saúde Bom Pastor da cidade de Curitiba, em relação a sua doença e complicações.....38
Normas de publicação.....42	
Capa:	Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions  National Institutes of Health Department of Health and Human Services June 2001  © 2001 Terese Winslow

# ARTIGO DE REVISÃO

## GASTROPATIA DIABÉTICA - Fisiopatologia, sintomas e tratamento

FERNANDA GUIDOLIN<sup>1</sup>  
PATRÍCIA P. ALVES<sup>2</sup>  
CRISTINA A. SUGUIURA<sup>2</sup>  
LUCIANE SAITO<sup>2</sup>

Palavras Chave: diabete mellitus, gastropatia, gastroparesia, esvaziamento gástrico, sintomas, diagnóstico, tratamento.  
Key Words: diabetes mellitus, gastropathy, gastroparesis, gastric emptying, symptoms, diagnosis, therapy.

### Resumo

A observação de que muitos pacientes com diabetes mellitus têm sintomas gastrointestinais altos, como saciedade precoce e desconforto abdominal pós-prandial, foi primeiro descrita por Rundles, em 1945. Contudo, já em 1937, Ferroir observou que exames radiográficos mostravam que, no diabetes, as respostas motoras do estômago eram mais lentas do que o normal. Em 1958 Kassander introduziu o termo "diabeticorum gastroparesia" e sugeriu que esvaziamento gástrico retardado não era incomum, ocorrendo, também, em pacientes assintomáticos, e afetando adversamente, o controle glicêmico. Desde então muito se tem escrito sobre o tema que será abordado nesta revisão sobre os aspectos de fisiopatologia, sintomas, diagnóstico e tratamento.

### Abstract

Patients with diabetes mellitus may present with early satiety and postprandial fullness as symptoms of visceral autonomic neuropathy in their upper gastrointestinal tract. In 1945, Rundle first described the association between delayed gastric emptying, but before that, in 1937, Ferroir had already described that diabetic patients' radiography demonstrated slower than normal motility. Kassander, in 1958, defined these symptoms as "gastroparesis diabeticorum" and suggested that the delayed gastric emptying was common. It may affect asymptomatic patients and alter glycemic control. Since then, a lot of papers have been written about this theme and the goal of this review is to gather the main aspects of the physiology, symptoms and trends in diagnosis and treatment.

### Introdução

Gastropatia diabética se refere a uma variedade de anormalidades neuromusculares do estômago, incluindo alterações da dilatação antral, hipomotilidade antral e gastroparesia<sup>1,2</sup>. A prevalência dessa entidade é de, aproximadamente 50%, sendo que, sua frequência em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 e 2, é praticamente igual<sup>2</sup>. Entretanto, a correlação da severidade dos sintomas com a razão do esvaziamento gástrico é pobre e similar à apresentação atípica de colecistite ou isquemia miocárdica, freqüentemente vista em pacientes com diabetes<sup>3</sup>.

É importante ressaltar que várias doenças que causam sintomas equivalentes podem estar associadas com gastropatia diabética e, precisam ser excluídas, antes de firmar o diagnóstico de uma desordem neuromuscular gástrica, causada pelo diabetes<sup>1,2,30,31</sup>.

### Motilidade gástrica normal

Em indivíduos saudáveis, uma sensação agradável de saciedade é experimentada após a refeição. Essa sensação pós-prandial ocorre porque o estômago inicia o trabalho de esvaziamento gástrico. Em contraste, os pacientes com gastropatia diabética experimentam sintomas de

"*dispepsia-like*" - náusea, sensação de empachamento, saciedade precoce e vago desconforto epigástrico - após as refeições<sup>5,30,32</sup>. Antes de descrever as anormalidades neuromusculares da gastropatia diabética, revisaremos a função neuromuscular gástrica normal.

As funções neuromusculares essenciais do estômago são: receber, misturar e mandar os nutrientes para o intestino delgado, a fim de que sejam absorvidos. Alimentos sólidos precisam ser triturados ou dissolvidos em pequenas partículas, misturados com ácido e pepsinas e, então, esvaziados do estômago. A atividade gástrica mioelétrica e a contratilidade, que ocorrem durante estas funções fisiológicas, são controladas pela atividade do sistema nervoso intrínseco (entérico) e extrínseco (parassimpático e simpático). O sistema nervoso autônomo mantém uma conexão com o sistema nervoso entérico para modular a motilidade gastrintestinal<sup>3</sup>. A precisa função de vários neurotransmissores, neuropeptídeos e hormônios, como a gastrina e motilina<sup>5</sup>, em modular as funções contrátil e elétrica do estômago, ainda não é completamente estabelecida<sup>3</sup>.

A peristalse gástrica também é controlada por um marcapasso localizado na região da junção do fundo com o corpo gástrico, na curvatura maior. Ondas de despolarização e repolarização são emitidas dessa área com uma frequência de três ciclos por minuto (cpm), sofrendo influência da quantidade de estímulo neural e hormonal, bem como das características físicas dos alimentos<sup>7</sup>.

Durante a refeição o fundo gástrico precisa relaxar para acomodar o volume de alimento ingerido. O relaxamento do estômago proximal é mediado por fibras vagais eferentes e pelo óxido nítrico<sup>16</sup>. Uma atividade de contração regular é iniciada do corpo para o antro, a fim de misturar e triturar a comida (fase 2). O esvaziamento não inicia até que as partículas atinjam menos de 1-5mm de diâmetro. O período que antecede o início do esvaziamento gástrico dura em média 30 a 40 minutos, na dependência das características físicas e calóricas dos alimentos ingeridos (fase1). Quando o esvaziamento começa, o piloro relaxa e os nutrientes são deslocados de uma forma linear do antro para o duodeno (fase 3)<sup>1,20</sup>. Em indivíduos normais o esvaziamento gástrico da glicose é regulado por receptores intestinais, ocorrendo numa velocidade de 2kcal/m, influenciado pelo conteúdo de glicose da refeição prévia, sugerindo um mecanismo de adaptação que regula o esvaziamento gástrico<sup>23,24</sup>.

### Anormalidades neuromusculares na gastropatia diabética

*"I believe that this syndrome -gastroparesis diabeticorum-is more often overlooked than diagnosed ...may adversely influence the satisfactory treatment of diabetes ... Attempts at treatment were uniformly unsuccessful"*P KASSANDER 1958<sup>46</sup>.

A gastroparesia é a anormalidade mais severa da gastropatia diabética, sendo evidenciada quando há retardo

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

2-Residente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC

e-mail: guidolinfernanda@hotmail.com

no esvaziamento do estômago. No passado, a gastroparesia era considerada um estágio final das complicações do diabetes, supondo-se que surgisse, somente, após bem instalada a neuropatia autonômica<sup>46</sup>. No entanto, a disfunção do sistema nervoso autônomo não é necessariamente um preditor de gastroparesia nesses pacientes<sup>9</sup>.

Kassander *et al*<sup>46</sup> sugeriu que pacientes diabéticos tinham "auto vagotomia" pelos achados radiográficos similares, em pacientes com gastroparesia e, naqueles com atonia gástrica, após cirurgia de vagotomia. Entretanto, Yashida *et al*<sup>β</sup> não encontraram anormalidades anatômicas ou histológicas no tecido nervoso vagal de pacientes diabéticos. Contudo, recente estudo mostrou disfunção do nervo vago, refletida como arritmia respiratória, em pacientes com gastroparesia diabética<sup>3,15,27</sup>.

A dilatação fúndica, vista em pacientes sadios no início da refeição, não ocorre em pacientes com diabetes, sendo essa anormalidade, talvez, a maior responsável pelos sintomas de *dispepsia-like*<sup>1,31</sup>.

As alterações na ritmicidade do estômago vistas nessa patologia, são definidas como bradigastría (1 a 2,4 cpm), taquigastría (3,6 a 9,9 cpm) ou taquiarritmias (combinação de bradigastría e taquigastría). Essas anormalidades interferem com as contrações peristálticas normais de três cpm, que misturam e esvaziam o alimento do estômago, levando ao retardo no esvaziamento gástrico em 85 a 90% dos casos. Em muitos estudos, têm sido encontrada uma associação de 100% entre essas alterações e os sintomas gastrintestinais altos pós-prandiais<sup>3</sup>. A hipomotilidade antral, freqüente nesses pacientes, pode ser registrada com transdutores de pressão intraluminal, na qual é evidenciado uma pobre contração antral, resultado de contrações de baixa amplitude e irregulares<sup>34</sup>. Estudos com ultrassonografia têm demonstrado um aumento do diâmetro antral no período pós-prandial, em comparação com pacientes sadios<sup>34,35</sup>.

Finalmente, o piloroespasmo e as contrações pilóricas descoordenadas promovem resistência ao esvaziamento do quimo, piorando o quadro<sup>7,9</sup>.

Assim, os pacientes diabéticos podem ter uma ou mais dessas anormalidades descritas, provocando um esvaziamento gástrico retardado<sup>9</sup>.

### Mecanismos da gastropatia diabética

A natureza das mudanças que resultam na disfunção motora gástrica nos pacientes diabéticos ainda não está bem esclarecida.

Em indivíduos sadios, a elevação da glicemia sanguínea promove um retardo no esvaziamento gástrico, provavelmente, por diminuir as contrações antrais, o que também é observado em pacientes com diabetes tipo 1 e 2<sup>7,8,9</sup>. Já, durante a hipoglicemia induzida por insulina, nos pacientes com diabetes tipo 1, observa-se um esvaziamento gástrico acelerado, tanto para sólidos como para líquidos, o que não ocorre em diabetes tipo 2<sup>10</sup>. No entanto, não está claro, se alterações agudas da glicemia sanguínea, podem ser extrapoladas para estados mantidos de hiperglicemia. Em diabéticos tipo 2 o esvaziamento para líquido foi prolongado, e proporcional ao nível de glicose, existindo um longo período<sup>2</sup> de espera, antes que a fase 3 para sólidos reiniciasse<sup>9,20,21,23,24</sup>. Muitas vezes sintomas severos de gastropatia diabética tem maior relação com anormalidades psiquiátricas, comprovado pela melhora da sintomatologia nos grupos de estudo com placebo, quando comparado a drogas pró cinéticas<sup>1,9</sup>.

Hasler *et al.* demonstraram que níveis glicêmicos pós-prandiais de 230mg/dl diminuem significativamente a motilidade antral<sup>20,23,24</sup>. Pergunta-se, em razão deste estudo, o valor do uso de drogas orais em pacientes diabéticos tipo 2

hiperglicêmicos<sup>1</sup>. O estudo verificou, também, uma diminuição da fase 3 de esvaziamento de partículas menores ou iguais a 5mm<sup>2,3,8,9</sup>. No entanto, quando se usa formulações de ação prolongada, a alteração da dismotilidade gástrica passa a ter menor importância<sup>1,2,3</sup>. Pacientes com diabetes tipo 2 com falência secundária aos hipoglicemiantes orais, ao usarem insulina antes da refeição, tiveram melhora da glicemia, sem melhora do esvaziamento gástrico, durante o período de uma semana de euglicemia<sup>1,8,9</sup>. Pacientes com glicemias pós prandial >230mg/dl, também podem apresentar taquigastría, que pode ser bloqueada administrando-se indometacina, sugerindo, talvez, um mecanismo relacionado às prostaglandinas no desenvolvimento de taquigastría induzida por hiperglicemia<sup>5</sup>.

A neuropatia autonômica é encontrada em quase todos os pacientes com diabetes<sup>11</sup>, e, sua prevalência aumenta com a duração da doença<sup>12</sup>. A neuropatia se desenvolve após prolongados estados de hiperglicemia<sup>13</sup>, a qual resulta em ativação da via do poliol, acúmulo tecidual de sorbitol e frutose, deficiência de mioinositol e um metabolismo alterado do nervo e, também, de diminuição na produção de óxido nítrico<sup>16</sup> e dos fatores de crescimento de neutrófilos<sup>14, 15</sup>. Dessa forma, estudo com ratos modelos diabetes tipo 1, ratos diabéticos não-obesos (induzidos com estreptozotocina), revelaram, na imunohistoquímica, uma marcada redução na expressão da proteína de síntese neuronal de óxido nítrico (nNOS). Nesses ratos, o esvaziamento gástrico, após a ingestão de solução de dextrose, era lenta, assim como o relaxamento do piloro era diminuído. Supôs-se, então, que a restauração de normoglicemia deveria resultar em down regulation na expressão do nNOS. Mas, ao contrário do esperado, o retardo no esvaziamento gástrico não foi revertido, após um período de 12 horas de normoglicemia induzida por insulina, o que indicou que a hiperglicemia não é a causa da piora no esvaziamento<sup>16,17</sup>.

Há também evidências sugerindo a existência de fatores imunológicos envolvidos na neuropatia autonômica. Anticorpos antifosfolípidos têm sido encontrados mais freqüentemente em pacientes com diabetes mellitus e correlacionados com a extensão da neuropatia<sup>18</sup>. Em pacientes com diabetes tipo 1, auto anticorpos anti-gânglio simpático e anti-nervo vago têm sido associados com neuropatia autonômica em pacientes sintomáticos<sup>19</sup>.

No entanto, muitos autores fracassaram em tentar correlacionar disfunção gástrica com neuropatia autonômica<sup>20,21,22</sup>, mas outros mostraram que o esvaziamento gástrico é mais lento, tanto para líquidos<sup>23,24</sup> quanto para sólidos<sup>7,23,24,25,26,27</sup>, em indivíduos com disfunção autonômica cardiovascular.

Migdalis *et al.* investigaram, recentemente, os níveis plasmáticos de gastrina em diabéticos tipo 2 com neuropatia autonômica, naqueles sem neuropatia autonômica, ambos com alterações no esvaziamento gástrico, e em indivíduos saudáveis. Os resultados mostraram que, após 30 minutos, todos tinham um aumento da gastrina plasmática, mas, após 60 minutos, havia uma importante diminuição naqueles pacientes com gastropatia e disfunção autonômica em comparação com os dois outros grupos<sup>2,23,24</sup>.

Sugere-se, ainda, que a piora na função motora gástrica esteja relacionada com miopatia gastrintestinal. Em estudo pós-morte, feito em cinco pacientes com diabetes tipo 1, foram encontradas alterações inflamatórias em gânglios autonômicos, nervos desmielinizados, perda de fibras mielínicas do nervo vago e tronco simpático, bem como degeneração hialínica da musculatura lisa de muitas vísceras<sup>28</sup>. Em outro estudo, quatro pacientes, também com diabetes tipo 1 de longa duração, foram submetidos à gastrectomia parcial como última tentativa de tratamento de

vômitos que não melhoraram com outras terapias, sendo que as peças cirúrgicas foram analisadas histopatologicamente. Foram encontradas alterações degenerativas da musculatura lisa e fibrose com corpúsculos de inclusão eosinofílicas(M). Isso sugere que a gastroparesia deve-se mais à miopatia que à denervação, pois, essa última não causa atrofia da musculatura lisa<sup>29</sup>.

### Apresentação clínica

Náusea, vômito, saciedade precoce, desconforto abdominal, sensação de plenitude gástrica e perda de peso são sintomas típicos de pacientes com gastropatia diabética. Esses sintomas pioram, após as refeições e, particularmente, após a ingestão de alimentos sólidos. Pode ocorrer, ainda, formação de bezoares em pacientes severamente comprometidos. No entanto, há pobre correlação entre os sintomas e a gravidade da doença gástrica<sup>30</sup>. Corroborando esta afirmação, um estudo feito com pessoas diabéticas e não diabéticas, demonstrou que a prevalência de muitos sintomas referidos, como náusea, vômito e dispepsia, foi similar entre os dois grupos<sup>1,2,3</sup>.

Mais recentemente, outro estudo evidenciou que pacientes com diabetes tipo 1, com hemoglobina glicosilada aumentada, referem mais sintomas gastrintestinais altos. Entretanto, esse aumento não é um fator preditivo positivo para gastroparesia diabética<sup>31</sup>.

Episódios de hipoglicemia podem ocorrer, uma vez que, o tempo entre a absorção dos nutrientes e o início dos efeitos da insulina ou hipoglicemiantes orais nesses pacientes é alterado.

Tem sido especulado, ainda, que o retardo no esvaziamento gástrico seria mais vantajoso do que o contrário, particularmente, em pacientes com diabetes tipo 2, uma vez que os carboidratos seriam absorvidos mais lentamente, causando menos hiperglicemia pós-prandiais<sup>1,32</sup>.

### Diagnóstico diferencial

Como os sintomas são inespecíficos, deve-se atentar para outros possíveis diagnósticos que causem queixas idênticas. Fazem parte do diagnóstico diferencial a obstrução mecânica do trato gastrintestinal, doença ulcerosa péptica, doença do refluxo gastroesofágico, colecistite ou pancreatite crônicas, anormalidades metabólicas como a uremia, hipercalcemia, hipocalemia, hipocortisolemia ou hipotireoidismo<sup>1,3</sup>.

Medicações que diminuem o esvaziamento gástrico devem ser pesquisadas (tabela 1). Desordens alimentares, como anorexia nervosa em adolescentes com diabetes, podem também contribuir para sintomas de dispepsia-*like*<sup>1,3</sup>.

Anticolinérgicos
Antidepressivos
Agonistas beta adrenérgicos
Bloqueadores dos canais de cálcio
Agentes bloqueadores ganglionares
Levodopa
Nicotina
Octreotida
Opióides
Tranquilizantes
Vincristina

Tabela 1- Medicações que podem diminuir o esvaziamento gástrico

### Avaliação do paciente com suspeita de Gastropatia diabética

Em um paciente diabético com os sintomas descritos anteriormente e com pobre controle glicêmico, deve-se realizar uma história e exame físicos detalhados, a fim de excluir outras causas (já descritas anteriormente). Testes

laboratoriais (hemograma e bioquímica), Rx contrastado de esôfago, estômago e duodeno, endoscopia digestiva alta e ecografia de vesícula e pâncreas, podem ajudar a elucidar a causa de tais sintomas. Se esses exames forem normais, é possível que se esteja diante de um paciente com alterações na motilidade gástrica provocada pelo diabetes<sup>12</sup>.

A motilidade gástrica pode ser avaliada utilizando a cintilografia gástrica. Esse teste requer a ingestão de alimentos sólidos e líquidos marcados com radioisótopo (Tc99). Agentes que podem aumentar ou diminuir a motilidade gástrica devem ser descontinuados 48 a 72 horas antes do exame. O esvaziamento gástrico é determinado através da porcentagem de alimento esvaziado (ou retido), após um período de tempo (usualmente 2 horas), ou do tempo necessário para esvaziar 50% do volume ingerido. Mesmo em indivíduos normais, algumas variantes podem interferir no resultado desse método como, por exemplo, idade, obesidade e a fase do ciclo menstrual. Esse, é ainda, o melhor disponível até o momento<sup>1,2</sup>.

Testes respiratórios, usando carbono 13 (C13), têm sido desenvolvidos. Alimentos marcados com C13 são ingeridos e, após um tempo, a quantidade de C13 exalado pela respiração é mensurada, determinando indiretamente o tempo de esvaziamento gástrico<sup>32,33</sup>.

O eletrogastrograma é uma forma não invasiva de verificar a atividade mioelétrica gástrica durante a refeição e no período pós-prandial. Eletrodos cutâneos são colocados na região do epigástrico e registrado, então, o ritmo elétrico do estômago<sup>3</sup>.

A ultra-sonografia pode ser usada para avaliar os movimentos da parede gástrica e o tempo de esvaziamento, definido como o tempo que o volume do antro leva para retornar ao estado pré-prandial<sup>34,35</sup>.

A manometria antroduodenal envolve a colocação de um cateter no antro e no duodeno, a fim de medir a pressão intraluminal durante a refeição e o período pós-prandial<sup>37</sup>.

Técnicas mais sofisticadas como epigastrografia por impedância<sup>36</sup>, a tomografia por impedância<sup>37</sup> e a ressonância magnética nuclear<sup>38</sup> têm sido pesquisadas, mas ainda não podem ser recomendadas para a prática clínica<sup>2</sup>.

### Tratamento

#### Modificações dietéticas

Os pacientes devem ser aconselhados a fazer pequenas refeições em uma frequência de 6 a 8 vezes ao dia com o intuito de melhorar o esvaziamento gástrico<sup>39</sup>.

Nenhum estudo até agora mostrou que pacientes com gastropatia diabética se beneficiam de dietas ricas em fibras. No entanto, aqueles com esvaziamento gástrico acelerado, podem melhorar com o aumento da quantidade de "farelo" em suas dietas. A quantidade de gordura deve ser diminuída para menos de 40g ao dia, pois os lipídios retardam o esvaziamento<sup>1,2,3</sup>.

#### Medicações que aceleram o esvaziamento gástrico

Drogas gastrocinéticas incluem a metoclopramida, domperidona, cisaprida, levosulpride e eritromicina. Esses agentes diferem quanto ao mecanismo de ação, eficácia e efeitos colaterais.

A metoclopramida age como antagonista da dopamina-2 e do receptor 5-hidroxitriptamina-3 no plexo mioentérico, e agonista do 5-hidroxitriptamina-4, facilitando a neurotransmissão excitatória colinérgica<sup>40,41</sup>. Através destes mecanismos há aumento das contrações antrais e aceleração no esvaziamento gástrico. Além disso, ela tem uma atividade anti-emética ao agir diretamente no sistema nervoso central<sup>3</sup>.

Estudos duplo-cegos, controlados com placebo, têm mostrado resultados ambíguos. Em 19 pacientes usando 10 mg de metoclopramida por 8 semanas, não houve melhora do esvaziamento gástrico, tanto para sólidos quanto para líquidos em relação ao placebo. Já em outro estudo, 7 dos 12 pacientes tiveram o trânsito gástrico acelerado após 10 mg de metoclopramida. No entanto, em relação aos sintomas de náuseas e vômitos, há melhora significativa com o uso dessa droga<sup>42</sup>.

A domperidona é um antagonista do receptor dopaminérgico-2 no plexo mioentérico<sup>43</sup>. Ela não penetra no sistema nervoso central, ficando sua ação restrita somente à periferia. De 287 pacientes usando 20mg de domperidona, quatro vezes ao dia por quatro semanas, 208 tiveram melhora nos sintomas. Esses foram incluídos em um estudo duplo-cego controlado por placebo, recebendo a mesma dose. Após quatro semanas, os pacientes recebendo placebo, foram significativamente mais sintomáticos que aqueles com domperidona.

No entanto, em um outro trabalho comparando metoclopramida e domperidona em 93 pacientes diabéticos sintomáticos, a eficácia foi igual em reduzir os sintomas. A diferença foi encontrada quanto aos efeitos adversos. No grupo que usou metoclopramida houve mais sonolência e lentificação nas atividades mentais. Acatisia, astenia, ansiedade e depressão não tiveram significância estatística nos 2 grupos<sup>4</sup>.

A cisaprida também age como agonista dos receptores 5-hidroxitriptamina-4, liberando acetilcolina no plexo mioentérico do estômago. Como essa droga não atravessa a barreira hematoencefálica, não ocorrem efeitos colaterais do sistema nervoso central, nem aumento da prolactina. Mas os estudo ainda mostram resultados contraditórios a respeito da melhora no esvaziamento, dos sintomas e controle glicêmico<sup>2,3</sup>.

O levosulpiride tem uma ação antagonista nos receptores dopaminérgicos-2 do plexo mioentérico. Dois estudos duplo-cegos, controlados com placebo, um com quatro semanas e outro com seis meses de 25mg de levosulpiride, três vezes por dia, mostraram que essa droga foi significativamente superior em acelerar o esvaziamento gástrico<sup>44,45</sup>.

A eritromicina é um antibiótico macrolídeo que exerce seu efeito procinético ao se ligar ao receptor da motilina no estômago, levando à contrações mais eficazes do antro. Todas as evidências, até o momento, mostram uma real melhora dos sintomas e do esvaziamento gástrico com eritromicina. O que limita seu uso por longos períodos, são seus efeitos colaterais frequentes (tabela 2)<sup>2,3</sup>.

Um novo agonista do receptor da motilina, chamado de ABT-229, foi estudado em pacientes com diabetes tipo 1, sintomáticos, com e sem gastropatia, controlado com placebo. No entanto, após 4 semanas de terapia, o ABT-229 não foi eficaz em reduzir os sintomas, tanto naqueles com ou sem disfunção gástrica<sup>3,5</sup>.

Droga	Dosagem	Efeitos adversos
Metoclopramida	5-20 mg antes das refeições e ao deitar	Síntomas adrenergicos, reações alérgicas, ansiedade, sonolência, hiperprolactinemia
Domperidona	10-20mg antes das refeições e ao deitar	Hiperprolactinemia
Cisaprida	5-20mg antes das refeições	Diarréia e desconforto abdominal
Eritromicina	125-250mg quatro vezes ao dia	Náusea, diarréia, tontura, colicosa abdominal

Tabela 2 - Medicções usadas para o tratamento da gastroparesia diabética

#### Outros tratamentos

Novos tratamentos não farmacológicos têm sido tentados em pacientes com gastropatia diabética. A acupuntura e técnicas de estimulação elétrica gástrica,

usando a tecnologia de marcapassos cardíacos, têm sido estudadas e ainda não são bem conhecidas<sup>3</sup>.

Recentemente, um trabalho, com seis pacientes com gastropatia diabética confirmada, mostrou que 25 unidades de toxina botulínica injetada em cada quadrante do esfíncter pilórico melhorou os sintomas e o esvaziamento gástrico após 2 semanas, sendo mantidos tais resultados após 6 semanas de seguimento<sup>6</sup>.

#### Conclusões

Gastroparesia diabética é uma entidade que envolve muitas anormalidades na função neuromuscular do estômago. Os sintomas experimentados pelos pacientes podem ser leves, mas também podem incapacitá-los. Dessa forma, torna-se necessário o desenvolvimento de terapias com comprovada eficácia em melhorar os sintomas e o esvaziamento gástrico, a fim de permitir um controle glicêmico adequado, interferindo na morbimortalidade destes pacientes.

#### Referências Bibliográficas:

- 1- MAZZAFERRI, E.L.; BAR, R.S.; KREISBERG, R.A. *Advances in Endocrinology and a Metabolism. Mosby Year Book, Chicago*, vol 4:89-114, 1993.
- 2- STACHER, G. Diabetes mellitus and the stomach. *Diabetologia*, 44:1080-1093, 2001.
- 3- KENNETH, L.; KOCH, M.D. Diabetic Gastropathy. *Digestive Diseases and Sciences*, 44:1061-1075, 1999.
- 4- PATTERSON, D.; ABELL, T.; ROTHSTEIN, R.; KOCH, K.; BARNETT, J. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *American Journal of Gastroenterology*, 94:1230-1234, 1999.
- 5- TALLEY, N.J.; VERLINDEN, M.; GEENEN, D.J.; HOGAN, R.B.; RIFF, D.; MCCALLUM, R.W.; MARCK, R.J. Effects of a motilina receptor agonist (ABT-229) on upper gastrointestinal symptoms in type 1 diabetes mellitus: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Gut*, 49:395-401, 2001.
- 6- EZZEDDINE, D.; JIT, R.; KATZ, N.; GOPALSWAMY, N.; BHUTANI, M.S. Pyloric injection of botulinum toxin for treatment of diabetic gastroparesis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 55, 2002.
- 7- HOROWITZ, M.; HARDING, P.E.; MADDOX, A. Gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol*, 1:97-113, 1986.
- 8- SCHVARCZ, E.; PALMÉR, M.; AMAN, J. et al. Physiological hyperglycaemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology*, 113: 60-66, 1997.
- 9- NOWAK, T.V.; JOHNSON, C.P.; KALBFLEISCH, J.H. et al. Highly variable gastric emptying in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Gut*, 37: 23-29, 1994.
- 10- SCHVARCZ, E.; PALMÉR, M.; AMAN, J. et al. Hypoglycaemia increases the gastric emptying rate in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 10: 660-663, 1993.
- 11- SAID, G.; GOULIN-GOEAU, C.; SLAMA, G.; TCHOBROUTSKY, G. Severe early-onset polyneuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. A clinical and pathological study. *N Engl J Med*, 326: 1257-1263, 1992.
- 12- DYRBERG, T.; BENN, J. et al. Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bedside tests. *Diabetologia*, 20:190-194, 1981.



- 13- PIRART, J. Diabète et complications dégénératives. Présentation d'une étude prospective portant sur 4400 cas observés entre 1947 et 1973 (en 3 parties). **Diabete Metab**, 3: 97-107, 173- 182, 245-256, 1977.
- 14- DYCK, P.J.; ZIMMERMAN, B.R.; VILEN, T.H. et al. Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol, and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. **N Engl J Med**, 319: 542- 548, 1988.
- 15- FELDMAN, E.L.; STEVENS, M.J.; GREENE, D.A. Pathogenesis of diabetic neuropathy. **Clin Neurosci**, 4: 365-370, 1997.
- 16- WATKINS, C.C.; BARROWS, R.K.; SAWA, A.; SNYDER, S.H. Loss of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) in model of diabetic gastropathy: reversal by insulin therapy and PDE-V inhibitors. **Gastroenterology**, 118: A669, 2000.
- 17- WATKINS, C.C.; SAWA, A.; JAFFREY, S. et al. Insulin restores neuronal nitric oxide expression and function that is lost in diabetic gastropathy. **J Clin Invest**, 106: 373-384, 2000.
- 18- VINIK, A.I.; LEICHTER, S.B. et al. Phospholipid and glutamic acid decarboxylase autoantibodies in diabetic neuropathy. **Diabetes Care**, 18: 1225-1232, 1995.
- 19- ZANONE, M.M.; PEAKMAN, M.; PUREWAL, T.; WATKINS, P.J. Autoantibodies to nervous tissue structures are associated with autonomic neuropathy in Type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. **Diabetologia**, 36: 564-569, 1993.
- 20- HOROWITZ, M.; MADDOX, A.F.; WISHART, J.M.; HARDING, P.E. et al. Relationships between esophageal transit and liquid gastric emptying in diabetes mellitus. **Eur J Nucl Med**, 18: 229-234, 1991.
- 21- SCARPELLO, J.M.B.; BARBER, D.C.; HAGUE, R.V. et al. Gastric emptying of solid meals in diabetics. **BMJ**, 2: 671-673, 1976.
- 22- KIM, C.H.; KENNEDY, F.P.; CAMILLERI, M. et al. The relationship between clinical factors and gastrointestinal dysmotility in diabetes mellitus. **J Gastrointest Mot**, 3: 268-272, 1991.
- 23- KESHAVARZIAN, A.; IBER, F.L.; VAETH, J. Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus. **Am J Gastroenterol**, 82: 29-35, 1987.
- 24- WEGENER, M.; BÖRSCH, G.; LUERWEG, C.; LEVERKUS, F. Gastrointestinal transit disorders in patients with insulin-treated diabetes mellitus. **Dig Dis**, 8: 23-36, 1990.
- 25- ZIEGLER, D.; SCHADEWALDT, P.; POUR MIRZA, A. et al. Octanoic acid breath test for non-invasive assessment of gastric emptying in diabetic patients: validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function. **Diabetologia**, 39:823-830, 1996.
- 26- BUYSSCHAERT, M.; MOULART, M.; URBAIN, J.L. et al. Impaired gastric emptying in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. **Diabetes Care**, 10: 448-452, 1987.
- 27- LACIGOVA, S.; RUSAVY, Z.; KAROVA, R.; JANKOVEC, Z.; ZAHLAVA, J. Relation between cardiovascular and gastrointestinal neuropathy in diabetics. **Cas Lek Cesk**, 139: 79-82, 2000.
- 28- DUCHEN, L.W.; ANJORIN, A.; WATKINS, P.J.; MACKAY, J.D. pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. **Ann Intern Med**, 92: 301-303, 1980.
- 29- EJSKJAER, N.T.; BRADLEY, J.L.; BUXTON-THOMAS, M. et al. Novel surgical treatment and gastric pathology in diabetic gastroparesis. **Diabet Med**, 16: 488-495, 1999.
- 30- JANATUINEN, E.; PIKKARAINEN, P.; LAAKSO, M.; PYORALA, K. Gastrointestinal symptoms in middle-aged diabetic patients. **Scand J Gastroenterol**, 28: 427-432, 1993.
- 31- SCHVARCZ, E; PALMÉR, M; AMAN, J.; Ingberg C.M. Increased prevalence of upper gastrointestinal symptoms in long-term type 1 diabetes mellitus. **Diabetic Med**, 13: 478-481, 1996.
- 32- HOROWITZ, M.; EDELBROEK, M.A.L.; WISHART, J.M.; STRAATHOF, J.W. Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects. **Diabetologia**, 36: 857-862, 1993.
- 33- GHOOS, Y.V.; MAES, B.D.; GEYPENS, B.J. et al. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. **Gastroenterology**, 104: 1640-1647, 1993.
- 34- BOLONDI, L.; BORTOLOTTI, M.; SANTI, V. et al. Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. **Gastroenterology**, 89: 752-759, 1985.
- 35- CAPPELLO, G.; MALATESTA, M.G.; FERRI, A. et al. Gastric emptying of a solid-liquid meal measured with C<sup>13</sup> octanoic acid breath test and real-time ultrasonography: a comparative study. **Am J Gastroenterol**, 95: 3097-3100, 2000.
- 36- GILEY, S.G.; Watkins P.J. Measurement by epigastric impedance of gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. **Diabet Med**, 4: 122-126, 1987.
- 37- VAISMAN, N.; WEINTROB, N.; BLUMENTAL, A.; YOSEFSBERG, Z.; VARDI, P. Gastric emptying in patients with type 1 diabetes mellitus. **Ann NY Acad Sci**, 873: 506-511, 1999.
- 38- SCHWIZER, W.; MAECKE, H.; FRIED, M. Measurement of gastric emptying by magnetic resonance imaging in humans. **Gastroenterology**, 103: 369-376, 1992.
- 39- VINIK, A.I.; HOLLAND, M.T.; LE BEAU, J.M.; LIUZZI, F.J.; STANSBERRY, K.B.; COLEN, L.B. Diabetic neuropathies **Diabetes Care**, 15: 1926-1975, 1992.
- 40- TONINI, M.; RIZZI, C.A.; MANZO, L.; ONORI, L. Novel enteric 5-HT<sub>4</sub> receptors and gastrointestinal prokinetic action. **Pharmacol Res**, 24: 5-14, 1991.
- 41- BRIEJER, M.R.; AKKERMANS, L.M.A.; SCHUURKES, J.A.J. gastrointestinal prokinetic benzamides: the pharmacology underlying stimulation of motility. **Pharmacol Res**, 47: 631-651, 1995.
- 42- SNAPE, W.J. Jr; BATTLE, W.M.; SCHWARTZ, S.S.; BRAUNSTEIN, S.N. et al. Metoclopramide to treat gastroparesis due to diabetes mellitus: a double-blind, controlled trial. **Ann Intern Med**, 96: 444-446, 1982.
- 43- BARONE, J.A. Domperidone: a peripherally acting dopamine<sub>2</sub>-receptor antagonist. **Ann Pharmacother**, 33: 429-440, 1999.
- 44- MANSI, C.; SAVARINO, V.; VIGNERI, S. et al. Gastrokinetic effects of levosulpiride in dyspeptic patients with diabetic gastroparesis. **Am J Gastroenterol**, 90: 1989-1993, 1995.
- 45- MELGA, P.; MANSI, C.; CIUCHI, E.; GIUSTI, R. et al. Chronic administration of levosulpiride and glycemic control in IDDM patients with gastroparesis. **Diabetes Care**, 20: 55-58, 1997.
- 46- KASSANDER P: Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabetorum ). **Ann Intern Med** , 48: 792-812, 1958

# ARTIGO DE REVISÃO

## OSTEOPOROSE NO HOMEM

THELMA L. SKARE<sup>1</sup>

Palavras Chave: osteoporose masculina, metabolismo ósseo, tratamento.

Key Words: male osteoporosis, bone metabolism, treatment

### Resumo

A osteoporose é encarada, freqüentemente, como uma doença feminina. Entretanto, o aumento de fraturas relacionadas à idade também é aparente no homem e deve ser valorizado. Embora os processos fisiopatológicos da osteoporose masculina sejam semelhantes aos da feminina, algumas diferenças são discutidas no presente artigo. Homens têm uma maior incidência de osteoporose secundária e, neles existe uma maior representatividade de determinados agentes causais tais como: fumo, álcool, hipogonadismo, gastrectomia, uso de corticóides etc.

O tratamento da osteoporose masculina é pouco estudado e os medicamentos utilizados são os hormônios masculinos, calcitonina, bisfosfonados e fluoretos.

### Abstract

Osteoporosis has traditionally been considered a disease of women, but an increase in age related fractures is appearing in men as well. Although the pathophysiologic basis of osteoporosis is similar in men and women, there are interesting differences that will be explored in this article. Men show higher incidence of secondary osteoporosis specifically osteoporosis related to alcohol, smoking, hypogonadism, gastrectomy and corticosteroid use. Treatment of male osteoporosis has been poorly studied. Male hormones, calcitonin, bisphosphonates and fluorides are the most commonly used treatments.

### Introdução

A mulher centraliza todas as atenções quando o tema da discussão é osteoporose. No homem esta patologia é freqüentemente relegada a um segundo plano, senão totalmente ignorada. Entretanto, a pouca atenção dispensada a osteoporose masculina reflete muito mais um desconhecimento geral sobre a realidade desta situação do que a sua pouca importância.

Vejamos o que acontece com as fraturas osteoporóticas mais comuns. Acreditava-se, até há alguns anos, que as fraturas vertebrais ocorressem numa proporção homem/mulher de 1/101. Entretanto, um estudo feito em Rochester-Minnesota, analisando esse tipo de fratura em pessoas de 35-69 anos, demonstrou que para cada duas fraturas femininas existe uma masculina<sup>1</sup>. Estes últimos números se confirmam num outro estudo sueco que mostrou que pessoas acima de 80 anos têm uma alta prevalência de fraturas vertebrais, ocorrendo 7,1% em homens e 13,3% em mulheres<sup>1</sup>. Interessantemente, as fraturas vertebrais masculinas são predominantemente do tipo compressão anterior, ocorrendo uma taxa bem menor de fraturas por esmagamento (vértebras em bolacha) que são mais comuns na mulher<sup>2</sup>. A explicação para tal fato será discutida posteriormente.

No que se refere a fraturas de quadril, cerca de 1/3 delas acontecem no homem<sup>1</sup> agravadas pelo fato de que, neste sexo, elas têm uma maior mortalidade<sup>1</sup>. Um outro dado interessante é o obtido pela projeção de que, no ano de 2025, o número de fraturas de quadril no homem será igual ao número de fraturas de quadril no sexo feminino registrados em 1990, ou seja, de aproximadamente 2,8 milhões no mundo<sup>1</sup>.

Pelo exposto pode-se perceber que a osteoporose masculina, embora menos evidente que a feminina, dificilmente deixa de ser um problema importante, merecendo, da parte do médico que maneja este tipo de problema, muito mais atenção do que vem recebendo na atualidade.

### 1. Principais diferenças entre o metabolismo ósseo feminino e masculino

O processo fisiopatológico da osteoporose difere nos dois sexos em, pelo menos, 5 pontos que merecem atenção.

#### 1.a. Diferença sexual na constituição da massa óssea

Existe, no meio médico, a crença de que homens atingem um maior pico de densidade óssea que a mulher. Entretanto, estudos histomorfométricos, como os feitos por MOSEKILDE e MOSEKILDE -1990, têm demonstrado que esta idéia é falsa<sup>3</sup>. Homens e mulheres de 30 anos, pertencentes a uma população homogênea, têm a mesma densidade óssea.

Esta falsa idéia advém do fato de que, quando se faz um estudo densitométrico, seja pela absorção de fóton de emissão dupla (DPA) ou de RX de emissão dupla (DEXA), o resultado obtido para indivíduos do sexo masculino é freqüentemente maior do que aquele obtido para os do sexo feminino<sup>3</sup>. A causa deste "erro de leitura" está no fato de que o tamanho do osso masculino é maior. Ossos masculinos são maiores porque o período de crescimento pré-puberal do homem é pelo menos 2 anos mais longo do que na mulher<sup>3</sup> e, também, porque a duração do estirão do crescimento na adolescência é maior no homem<sup>3</sup>.

A densitometria feita pelo DPA ou pelo DEXA, ao dividir a massa óssea encontrada pela altura e largura do osso, faz a correção do resultado obtido para estes dois parâmetros, não levando em conta a profundidade do osso. Pode-se dizer, portanto, que a medida assim feita sofre uma correção de densidade para a área do osso estudado e não para o seu volume. Ora, como os ossos maiores também são mais espessos, o resultado assim obtido tende a ser falsamente elevado.

Todavia, se o homem não tem uma densidade óssea maior do que a da mulher, ele obtém vantagem pelo simples fato de possuir ossos maiores. O risco de fratura em um osso tubular é inversamente proporcional ao seu diâmetro. A amplificação desta vantagem se torna óbvia quando se presta atenção ao fato de que esta é uma relação exponencial<sup>3</sup>.

#### 1.b. Diferença sexual de perda de massa óssea relacionada com o envelhecimento

Se, como já foi visto, o pico de densidade óssea é igual para homens e mulheres, o mesmo não acontece com a perda óssea relacionada com a idade. Como osso cortical e osso trabecular funcionam como compartimentos separados e com características próprias de remodelamento, torna-se importante analisar, de maneira separada, o que acontece com cada um deles.

A perda de osso cortical em uma mulher é bem maior do que a do homem. Enquanto uma mulher perde em média 0,73% do osso cortical/ano, o homem perde apenas 0,17%/ano<sup>3</sup>. Além disto, a maneira como esta perda óssea ocorre tende a favorecer o homem. Na mulher existe uma maior

<sup>1</sup>-Profa Assistente da Disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica de Medicina - FEPAR  
e-mail: tskare@onda.com.br

reabsorção endocortical e uma menor aposição óssea subperiosteal. No homem acontece exatamente o oposto. Como existe uma maior aposição óssea subperiosteal no homem, o diâmetro do osso masculino aumenta discretamente com a idade<sup>1,2,3</sup>. Esta maior expansão periosteal do osso masculino está relacionado com o tipo de atividade física desenvolvida pelo homem<sup>3</sup>. Ora, já foi comentado anteriormente que um maior diâmetro ósseo diminui o risco de fraturas. Embora este aumento de diâmetro do osso, relacionado com a idade seja algo discreto, pode vir a ser significativo em determinados locais críticos, como por exemplo, o colo do fêmur<sup>4</sup>. (fig1)

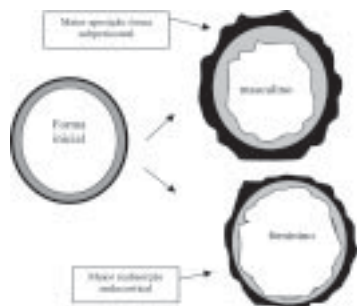


FIGURA 1-O osso masculino recebe mais aposição óssea subperiosteal enquanto o feminino sofre mais reabsorção endocortical.

A diferença no remodelamento ósseo cortical dos dois sexos explica também porque mulheres fazem mais fraturas osteoporóticas de ossos tubulares, como é o caso da fratura de Colles<sup>4</sup>. Além disto, o osso cortical contribui com 45 a 75% da resistência tensil de uma vértebra<sup>5</sup>.

Quando ao osso trabecular, a perda óssea é quantitativamente a mesma nos dois sexos, porém com importantes diferenças qualitativas<sup>6</sup>. A perda óssea feminina é feita às custas de uma perda de continuidade nas trabéculas.

A espessura de cada trabécula tende a se manter normal ou, talvez, um pouco mais fina. No homem, as trabéculas se tornam bastante afiladas, mas tendem a conservar a sua arquitetura tridimensional, não existindo soluções de continuidade<sup>6</sup>. A manutenção da arquitetura tridimensional trabecular intacta é importante para evitar fraturas compressivas, como as que acontecem nos corpos vertebrais.(fig2)

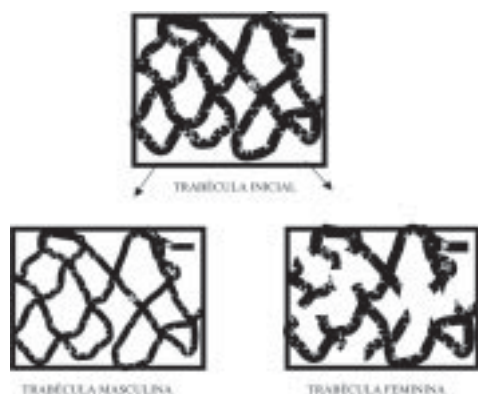


FIGURA 2- Remodelamento do osso trabecular masculino e feminino

Esta diferença sexual de perda óssea relacionada à idade em osso trabecular parece se dever à diferenças fisiopatológicas no processo osteoporótico. A determinação da espessura da trabécula é função do osteoblasto<sup>6</sup>. Já, o aparecimento de cavidades de reabsorção se devem a aumento de atividade osteoclástica, como a que é vista na osteoporose da mulher pós menopausa<sup>6</sup>.

O fato de o homem manter uma quantidade maior de osso cortical que a mulher e preservar a sua arquitetura trabecular intacta explica o fato de ele sofrer uma menor taxa de fraturas vertebrais por esmagamento, como já foi comentado anteriormente.

### 1.c. Perda óssea relacionada com a deficiência hormonal

Embora não existam dados para explicar a fisiopatologia da osteoporose relacionada com a idade no homem, está provado que existe uma relação entre o nível de andrógenos e massa óssea masculina de uma maneira análoga ao que acontece com os hormônios femininos<sup>7,8</sup>. Entretanto, no homem, não existe um equivalente à menopausa feminina acontecendo de maneira clara e perceptível. Apesar disto, sabe-se que, em homens idosos e saudáveis, existe uma diminuição de andrógenos circulantes<sup>9,10</sup> causadas não só pela redução do número de células de Leydig funcionantes<sup>3</sup>, mas, também, por alterações no eixo hipotálamo-hipofisário o qual demonstra uma diminuição de produção do hormônio luteinizante (LH) em resposta aos hormônios hipotalâmicos<sup>3,9</sup>.

Em um estudo de *screening*, feito em homens aparentemente saudáveis e com mais de 50 anos, 48% dos participantes tinham níveis baixos de testosterona<sup>3</sup>. Assim sendo, a deficiência hormonal masculina pode ser responsável, pelo menos parcialmente, pela perda óssea atribuída à idade. A diferença com o que acontece na mulher é que, no homem ela é menos demarcada, mais sutil e silenciosa.

A maneira como a deficiência hormonal masculina afeta a massa óssea não está bem esclarecida. Algumas teorias propostas são as seguintes:

- a testosterona se transforma parcialmente em estrógenos e estes teriam efeito sobre a massa óssea<sup>11</sup>. O andrógeno, por si só, não parece ter efeito direto sobre a massa óssea. Existe uma descrição bem ilustrativa deste fato, de um caso clínico de osteoporose masculina, onde o paciente, jovem, era portador de um defeito genético que levava a não formação de receptores celulares para estrógenos. Este paciente tinha osteoporose apesar de níveis normais de andrógenos circulantes<sup>12</sup>;

- Existe uma relação entre níveis de testosterona, hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina-1 ou insulin like growth factor-1 (IGF-1)<sup>13,14</sup>. Indivíduos com níveis baixos de testosterona apresentam um declínio tanto de GH como de IGF-1, cujos níveis aumentam com a reposição hormonal. O IGF-1 é uma citocina elaborada em resposta a vários estímulos e que, em tecido ósseo, tem um papel importante na regulação local do remodelamento, aumentando o número e a atividade do osteoblasto<sup>15</sup>.

Com o balanço ósseo negativo trazido pela diminuição hormonal seria de se esperar que os níveis de paratormônio (PTH) estivessem diminuídos, num mecanismo compensatório. Entretanto, por causa da diminuição de absorção intestinal de cálcio que acontece com a idade, o PTH encontra-se paradoxalmente aumentado, incrementando a reabsorção e contribuindo para uma diminuição ainda maior da massa óssea<sup>3,4</sup>.

### 1.d. Diferença de quedas entre os sexos

Homens caem menos que mulheres<sup>3,4</sup>. Um questionário feito em 2.793 indivíduos mostrou que o número de quedas de pessoas acima de 65 anos era de 19% para o homem e de 34% para a mulher<sup>3</sup>. Fatores que contribuem para quedas, tais como distúrbios de visão, de audição e de equilíbrio, uso de drogas psicotrópicas e hipotensoras etc. são bem conhecidos e válidos para ambos os sexos. De que maneira eles podem atuar diferentemente nos dois sexos é assunto por ser estudado.

### 1.e. Diferença de sobrevida em ambos os sexos

Mulheres têm uma sobrevida maior do que homens e, portanto, têm mais chance de desenvolver osteoporose significativa com fraturas<sup>16</sup>.

## 2. Classificação da osteoporose

Na tabela I, encontra-se a classificação tradicional de osteoporose.

TABELA-I OSTEOPOROSE NO HOMEM	
A. Osteoporose Senil	
B. Osteoporose Idiopática	(ou primária)
C. Osteoporose Secundária - Uso de Corticóides	
	Hipogonadismo
	Alcoolismo
	Tabagismo
	Desordens Gastrointestinais
	Hipercalcúria
	Outras: hipertireoidismo, tumores, uso de heparina etc.

Ao contrário do que acontece na mulher, a maioria dos homens com osteoporose (de 55 a 78%)<sup>17,18</sup> têm uma causa identificável para tal doença. Embora as causas de osteoporose secundária sejam comuns aos dois sexos, no homem existe uma maior representatividade de alguns fatores causais, tais como uso de fumo e do álcool, uso de glicocorticóides, gastrectomia e hipogonadismo.

### 2.a. O uso de fumo e álcool e sua influência em massa óssea

O uso de álcool em doses acima de 60g/dia têm efeitos maléficos sobre a massa óssea, os quais são cumulativos<sup>17</sup>. O álcool pode agir diretamente diminuindo a função do osteoblasto<sup>2,18</sup>, mas pode promover, também, uma osteomalácia associada<sup>19</sup>.

A osteomalácia aparece por uma deficiência de absorção de vitamina D e cálcio associada à desnutrição, esteatorréia por insuficiência pancreática e pelo uso de antiácidos contendo alumínio<sup>19</sup>.

Além disto, pacientes alcoólatras têm hipogonadismo, secreção de PTH aumentada associada a ingesta aguda de álcool e, também, um aumento de glicocorticóides circulantes sendo, estes últimos, responsáveis pela chamada síndrome de pseudo Cushing do alcoólatra<sup>19</sup>.

SPENCER e col.-1986 notou que a ocorrência de osteoporose não está na dependência de uma cirrose associada embora a perda de massa óssea tenda a ser maior nos pacientes que tenham icterícia por tempo prolongado<sup>19</sup>.

Pacientes alcoólatras caem com mais facilidade e têm, portanto, uma maior chance de desenvolver fraturas osteoporóticas.

O tabagismo crônico também está associado a uma massa óssea menor<sup>20,21</sup> embora, no homem, o mecanismo pelo qual isto acontece não está bem esclarecido. Um estudo feito em irmãos gêmeos que diferiam nos hábitos de fumo mostrou uma correlação entre número de cigarros e rapidez de perda de massa óssea<sup>21</sup>.

### 2.c. Perda de massa óssea pós-gastrectomia

Como pacientes do sexo masculino têm mais úlcera péptica estão mais sujeitos a sofrer gastrectomia que mulheres<sup>2</sup>. Indivíduos gastrectomizados têm diminuição de massa óssea<sup>22,23</sup> e isto tem sido reproduzido em animais de experimentação<sup>24,25</sup>.

Os mecanismos propostos são:

- Diminuição de acidez gástrica, a qual seria responsável pela extração de cálcio que estaria formando complexos com outros componentes da alimentação<sup>24</sup>;

- Falta de gastrina, que seria responsável pela liberação de um hormônio hipotético denominado de gastrocalcina que aumentaria a captação óssea do cálcio diminuindo os níveis séricos do mesmo<sup>24</sup>.

Além disto, indivíduos submetidos à gastrectomia

tem maior incidência de esteatorréia e superpopulação bacteriana, os quais, por sua vez, prejudicam absorção de cálcio e vitamina D<sup>22</sup>.

Interessantemente, um estudo com o uso crônico de bloqueador H<sub>2</sub>, demonstrou que ele não está associado à osteoporose<sup>26</sup>.

### 2.d. Osteoporose e hipercalcúria

Homens têm uma maior incidência de hipercalcúria idiopática, a qual pode se fazer acompanhar de osteoporose e nefrolitíase<sup>2,17</sup>. Pelo menos uma parte destes pacientes parece ser portadora de um distúrbio metabólico mais generalizado, que afeta o metabolismo ósseo de várias maneiras. Têm sido descritos casos de associação com acidose tubular renal<sup>2</sup>, redução no limiar de filtração renal de fosfatos<sup>17</sup> e uma bomba de cálcio eritrocitária defeituosa<sup>27</sup>. Estes indivíduos parecem ser portadores de um defeito generalizado no transporte iônico celular<sup>17,27</sup>.

### 2.e. Osteoporose e glicocorticóides

O uso de glicocorticóides é uma das causas mais comuns de osteoporose secundária tanto no homem como na mulher. A causa da osteoporose é multifatorial e existem excelentes revisões sobre o assunto<sup>28,29,30</sup>. No homem, entretanto, o corticóide além dos efeitos já conhecidos sobre o metabolismo da cálcio<sup>29,30</sup> e sobre osteoblastos<sup>28,29</sup> tem um efeito supressor sobre os níveis de testosterona circulantes<sup>18,28</sup>, mediado tanto por uma ação na hipófise quanto por ação direta na função gonadal<sup>18</sup>.

Embora tenha sido apregoadado que o deflazacorte é um corticóide com menores efeitos sobre a massa óssea<sup>2</sup>, no entanto, existe quem conteste tal fato<sup>31</sup>.

### 2.f. Osteoporose e hipogonadismo

Hipogonadismo é uma das causas de osteoporose mais comuns no homem, sendo responsável por 30% delas<sup>18</sup>. Entretanto deve-se notar que, muitas vezes, outros sintomas de hipogonadismo estão ausentes<sup>18</sup>. STANLEY e col-1990, estudando homens idosos com hipogonadismo, verificou que esta deficiência hormonal nem sempre guarda relação com impotência sexual<sup>32</sup>.

O hipogonadismo masculino pode estar associado a uma série de outras condições tais como hiperprolactinemia, Síndrome de Klinefelter, hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático, anorexia nervosa, hemocromatose, castração com medicamentos ou castração cirúrgica para tratamento de câncer de próstata etc.<sup>2,18</sup> Além disto, como já foi comentado anteriormente, a diminuição de função gonadal pode estar relacionada com a perda óssea atribuída à idade<sup>1,2,3,7,23</sup>.

Muitos anos de deficiência de testosterona são necessários para produzir uma perda de massa óssea significativa; por outro lado, a sua reposição também leva um longo tempo para melhorar a massa óssea<sup>23</sup>.

### 2.g. Osteoporose idiopática

Embora o termo idiopática pressuponha desconhecimento etiopatogenético da situação, em um subgrupo destes pacientes tem se identificado um distúrbio nos níveis de IGF-1<sup>15</sup>. Nestes pacientes não existia evidência de deficiência de hormônio do crescimento.

Outra anormalidade, notada em alguns dos pacientes classificados como portadores da doença idiopática, é um aumento de liberação de IL-1 (interleucina 1) dos monócitos<sup>18</sup>. A IL-1 é um estimulante potente de reabsorção óssea<sup>18</sup>.

### 2.h. Osteoporose senil

Os fatores que influem no aparecimento da osteoporose senil são alterações no metabolismo do cálcio (diminuição de absorção)<sup>2</sup>, diminuição dos efeitos tróficos resultantes de atividade física<sup>2,33</sup>, diminuição da massa muscular<sup>2,33</sup> e diminuição da função gonadal<sup>1,2,3</sup>.

## 3. Tratamento da osteoporose no homem

São poucos os estudos dirigidos para o tratamento

da osteoporose masculina. É importante instruir o paciente a evitar o uso do álcool e do fumo, executar um programa de exercícios e obter uma dieta balanceada, com suplemento de cálcio e vitamina D.

Como a maioria dos pacientes masculinos têm osteoporose secundária, sempre que for possível deve-se remover o agente causal. Indivíduos com níveis baixos de testosterona devem ser submetidos a tratamento com reposição. Tais pacientes devem ser submetidos, por períodos regulares, a exames de próstata porque existem estudos em animais que sugerem que o uso da testosterona pode promover o aparecimento de câncer neste local<sup>18</sup>. Deve-se ter em mente, também, a potencial hepatotoxicidade deste grupo de medicamentos. Seu uso está associado à hepatite colestática, peliose hepática e hepatomas<sup>5</sup>.

Outras estratégias que podem ser adotadas são o uso de calcitonina, bisfosfonados, fluoretos e, nos casos com hipercalcúria, os diuréticos tiazídicos<sup>2,5</sup>. Tratamentos com GH e IGF-1 têm sido propostos<sup>18</sup>.

### Referências Bibliográficas:

- 1- SEEMAN, E. The dilemma of osteoporosis in men. **Am J Med**, 98 (S-2A): 76S-88S, 1995.
- 2- ORWOLL, E.S.; KLEIN, R.F. Osteoporosis in men. **Endocr Rev**, 16(1): 87-116, 1995.
- 3- SEEMAN, E. Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology, and treatment possibilities. **Am J Med**, 95(S-5A): 22S-28S, 1993.
- 4- ORWOLL, E.S.; BLIZIOTES, M. Heterogeneity in Osteoporosis. **Rheum Dis Clin North Am**, 20(3): 671-689, 1994.
- 5- JACKSON, J.A.; KLEEREKOPER, M. Osteoporosis in Men: diagnosis, pathophysiology, and prevention. **Medicine**, 69(3): 137-152, 1990.
- 6- AARON, J.E.; MAKINS, N.B.; SAGREIYA, K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. **Clin Orthop**, 215:260-271, 1987.
- 7- STANLEY, H.L.; SCHMITT, B.P.; POSES, R.M. DEISS, W.P. Does hypogonadism contribute to occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? **J Am Geriatr Soc**, 39(8):766-771, 1991.
- 8- URBAN, R.J.; VELDHIJ, J.D.; BLIZZARD, R.M.; DUFAU, M.L. Attenuated release of biologically active luteinizing hormone in healthy aging men. **J Clin Invest**, 81:1020-129, 1988.
- 9- GRAY, A.; BERLIN, J.A.; MCKINLAY, J.B.; AND LONGCOPE, C. An examination of research designs on the association of testosterone and male aging: results of a meta-analysis. **J Clin Epidemiol**, 44(7): 671-684 1991.
- 10- WISHART, J.M.; NEED, A.G.; HOROWITZ, M.; MORRIS, H.A.; NORDIN, B.E.C. Effect of age on bone density and bone turnover in men. **Clin Endocrinol**, 42:141-146, 1995.
- 11- GUO, C.Y.; JONES, T.H.; EASTELL, R. Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. **J Clin Endocrinol Metab**, 82(2): 658-665, 1997.
- 12- SMITH, E.P.; BOYD, J.; FRANK, G.R.; TAKAHASHI, H.; COHEN, R.M.; SPECKER, B. et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene. **N Engl J Med**, 331:1056-1061, 1994.
- 13- MORALES, A.J.; NOLAN, J.J.; NELSON, J.C.; YEN, S.S.C. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. **J Clin Endocrinol Metab**, 78(6): 1360-1367, 1994.
- 14- HOMES, S.J.; SHALET, S.M. Role of Growth hormone and sex steroids in achieving and maintaining normal bone mass. (abstract) **Horm Res**, 45(1-2): 86:93, 1996.
- 15- LJUNGHALL, S.; JOHANSSON, A.G.; BURMAN, P.; KÄMPE, O.; LINDH, E.; KARLSSON, F.A. Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. **J Intern Med**, 232:59-64, 1992.
- 16- KELEPOURIS, N.; HARPER, K.D.; GANNON, F.; KAPLAN, F.S.; HADDAD, J.G. Severe osteoporosis in men. **Ann Intern Med**, 123:452-460, 1995.
- 17- PERIS, P.; GUAÑABENS, N.; MONEGAL, A.; SURIS, X.; ALVAREZ, L.; MARTINEZ DE OSABA, M.J. et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. **Br J Rheumatol**, 34:936-941, 1995.
- 18- PERIS, P.; GUAÑABENS, N. Male osteoporosis. **Curr Opin Rheumatol**, 8:357-364, 1996.
- 19- SPENCER, H.; RUBIO, N.; RUBIO, E.; INDRIKA, M.; SEITAM, A. Chronic alcoholism: Frequently overlooked cause of osteoporosis in men. **Am J Med**, 80:393-397, 1986.
- 20- MARIE, P.J.; VERNEJOU, M.C.; CONNES, D.; HOTT, M. Decrease DNA synthesis by cultured osteoblastic cells in eugonadal osteoporotic men with defective bone formation. **J Clin Invest**, 88:1167-1172, 1991.
- 21- SLEMENDA, C.W.; CHRISTIAN, J.C.; REED, T.; REISTER, T.K.; WILLIAMS, C.J.; JOHNSTON, J.R. C. Long term bone loss in men: Effects of genetic and environmental factors. **Ann Intern Med**, 117:286-291, 1992.
- 22- LIEDMAN, B.; BOSAEUS, I.; MELLSTRÖM, D.; LUNDELL, L. Osteoporosis after total gastrectomy. **Scand J Gastroenterol**, 32; 1090-1095, 1997.
- 23- YBARRA, J.; ADE, R.; ROMEO, J.H. Osteoporosis in men: A review. **Nurs Clin North Am**, 31(4): 805-813, 1996.
- 24- KLINGE, B.; LEHTO-AXTELIUS, D.; ÅKERMAN, M.; HAKANSON, R. Structure of calvaria after gastrectomy. **Scand J Gastroenterol**, 30:952-957, 1995.
- 25- MAIER, G.W.; KREIS, M.E.; ZITTEL, T.T.; BECKER, H.D. Calcium regulation and bone mass loss after total gastrectomy in pigs. **Ann Surg**, 225(2): 181-192, 1997.
- 26- ADACHI, Y.; SHIOTA, E.; MATSUMATA, T.; ISOY, YOH, R.; KITANO, S. Bone mineral density in patients taking H2-receptor antagonist (abstract) **Calcif Tissue Int**, 62(4): 283-285, 1998.
- 27- MENKÉS, C.J. Metabolic bone disease. **Curr Opin Rheumatol**, 8:355-356, 1996.
- 28- LUKERT, B.P.; RAISZ, L.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis; pathogenesis and management. **Ann Intern Med**, 112:352-364, 1990.
- 29- CANALIS, E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab**, 81(10): 3441-3447, 1996.
- 30- OLBRICHT, T.; BENKER, G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment, with special regard to the rheumatic diseases. **J Intern Med**, 234:237-244, 1993.
- 31- KROSGAARD, M.R.; THAMSBORG, G.; LUND, B. Changes in bone mass during low dose corticosteroid treatment in patients with polymyalgia rheumatica: a double blind prospective comparison between prednisolone and deflazacort. **Ann Rheum Dis**, 55:143-146, 1996.
- 32- KOREMANN, S.G.; MORLEY, J.E.; MOORADIAN, A.D.; DAVIS, S.S.; KAISER, F.E.; SILVER, A.J et al. Secondary hypogonadism in older men; its relation to impotence. **J Clin Endocrinol Metab**, 71(4): 963-969, 1990.
- 33- RUDMANN, D.; DRINKA, P.J.; WILSON, C.R.; MATTSO, D.E.; SCHERMAN, F.; CUISINIER, M.C. et al. Relations of endogenous anabolic hormones and physical activity to bone mineral density and lean body mass in elderly men. **Clin Endocrinol**, 40:653-661, 1994.

# BIOLOGIA MOLECULAR

## DOENÇAS MITOCONDRIAIS

ÂNGELA B. DE LARA<sup>1</sup>

Palavras Chave: mitocôndrias, DNA, cadeia respiratória

Key Words: mitochondria, DNA, respiratory chain

### Resumo

Mitocôndrias estão envolvidas em muitas doenças metabólicas tendo como defeito comum, injúria da cadeia respiratória. Este defeito pode se apresentar em várias etapas da cadeia respiratória, causando diminuição dos depósitos de ATP. Mutações no DNA mitocondrial não são comuns, porque o DNA nuclear codifica proteínas mitocondriais, incluindo aquelas da fosforilação oxidativa. Por esta razão, mutações nos genes nucleares e mitocondriais podem causar doença mitocondrial. A herança pode ser materna ou mendeliana - autossômica recessiva ou dominante. O diagnóstico é difícil, mas deve ser considerado quando múltiplos sistemas estão envolvidos. Nenhum teste laboratorial pode diagnosticar com certeza a doença mitocondrial, nem mesmo a análise genética. Atualmente, não há tratamento em estudos controlados e randomizados para as doenças mitocondriais. Por esta razão o tratamento atualmente descrito inclui uso de várias drogas, cujos resultados são incertos.

### Abstract

Mitochondria are linked to several distinct metabolic diseases through a common defect - respiratory chain injury. This defect can appear at several points of the respiratory chain, causing a decrease of ATP deposits. Mutations in mitochondrial DNA aren't the rule because the nuclear DNA codifies the mitochondrial proteins, including the oxidative proteins of phosphorylation. For this reason, mutations in mitochondrial and nuclear genes could be the cause of mitochondrial disease. The inheritance could be on a mother or Mendelian basis - recessive or dominant autossomal. The diagnosis is difficult. One should think of mitochondrial disease when there are several systems involved. No one laboratorial test can totally exclude mitochondrial disease, even genetic analysis can show nothing. The available treatments have had no good trials, controlled or randomized; the only other option is a salad of medications that may be tried with uncertain results. Medications which can only end in uncertain results.

### Introdução

As mitocôndrias são organelas celulares que possuem seu próprio DNA, herdado apenas da mãe, diferente do DNA nuclear (DNAn). É um DNA de dupla hélice, circular que codifica 13 subunidades de proteínas, 4 complexos de polipeptídeos da cadeia respiratória (I, III, IV e V), 24 RNAs estruturais, sendo 2 ribossomais (RNAr) e 22 RNAs transportadores (RNAt) (Figura 1)<sup>1,2,6</sup>. São capazes de replicar e transcrever este DNA independentemente do núcleo, porém as funções celulares e mitocondriais estão interligadas<sup>1,2</sup>.

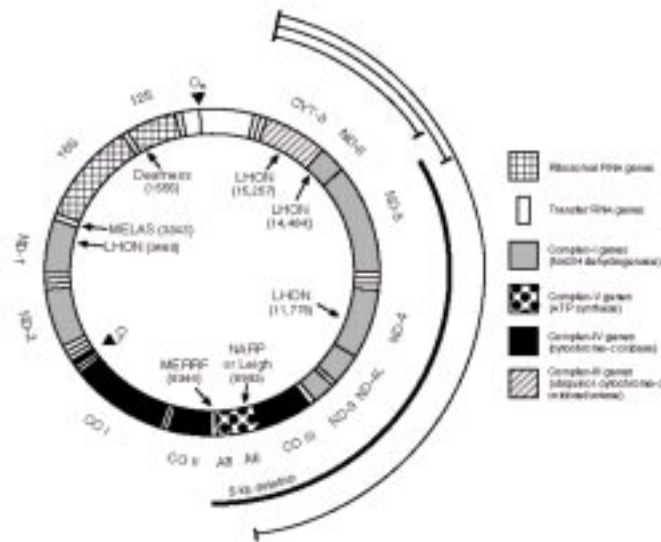


Figura 1: Diagrama do DNA mitocondrial humano e os pontos de mutações mais comuns. Adaptado de Johns DR<sup>1</sup>.

A principal função da mitocôndria é a geração da energia, obtida através da fosforilação oxidativa<sup>1,2,4</sup>. Para obter energia, as mitocôndrias dependem de 2 principais vias metabólicas: glicólise - principal via quando o estado nutricional é adequado e oxidação dos ácidos graxos - ativada durante períodos de jejum<sup>3,5</sup>.

A fosforilação oxidativa é o processo pelo qual há produção de energia na forma de ATP - trifosfato de adenosina. Neste processo, os elétrons são transferidos do oxigênio para substratos do ciclo ácido tricarboxílico ou para o ciclo da oxidação dos ácidos graxos, através do NADH e FADH<sup>2,4</sup>.

Participam deste processo 5 complexos multienzimáticos presentes na membrana interna da mitocôndria:

- dinucleotídeo adenina nicotinamida reduzido (NADH) - coenzima Q (CoQ) redutase - **complexo I** - transfere elétrons do ciclo do ácido tricarboxílico.
- succinase - CoQ redutase - **complexo II** - transfere elétrons do ciclo dos ácidos graxos.
- Citocromo c - Co redutase - **complexo III**.
- Citocromo c oxidase - **complexo IV**.
- ATP sintetase - **complexo V**<sup>2,4,5</sup>.

A falta de ATP nas células, desvia a produção de energia para vias alternativas, causando, entre outros danos, acúmulo de lactato<sup>5</sup>.

### Doenças Mitocondriais

As bases genéticas e a origem mitocondrial para estas doenças foram descobertas apenas após 1988. Desde então, têm sido identificadas uma variedade de anormalidades com apresentação clínica heterogênea<sup>1,2</sup>.

As mutações no DNA mitocondrial (DNAm) são

1 - Residente do Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC  
e-mail:abaer@uol.com.br

cerca de 10 vezes mais freqüentes que do DNA nuclear. Isto ocorre porque o DNAmT não tem um sistema de proteção contra mutações como o DNAn, que possui histonas e sistema de reparo. Portanto, é mais propenso a injúrias. Além disto, o DNAmT está exposto continuamente aos radicais livres de oxigênio gerados na fosforilação oxidativa<sup>1,2,5</sup>.

Estas mutações podem aparecer em mais de 200 pontos do DNAmT, na forma deleções, inserções, duplicações ou rearranjos. Mutações em genes nucleares também podem causar doenças mitocondriais, já que o DNA nuclear codifica cerca de 1000 proteínas da cadeia respiratória e outras macromoléculas mitocondriais. O que mostra a interdependência genômica (DNAmT e DNAn) nas anormalidades da fosforilação oxidativa<sup>1,2,5</sup>.

Cada célula tem centenas de milhares de mitocôndrias e cada mitocôndria tem 2 a 19 moléculas de DNA. As mitocôndrias funcionam como uma unidade independente, não havendo evidência de transferência de proteínas entre elas<sup>1,2</sup>.

Na mesma célula, pode coexistir uma mistura de DNA normais e mutantes, o que é chamado de heteroplasmia. Quando o DNAmT é completamente normal ou mutante ocorre a homoplasmia<sup>1,2</sup>.

Durante a replicação, as mitocôndrias são segregadas randomicamente para células filhas. Um mínimo de mitocôndrias com DNA mutante é necessário para produzir um fenótipo deletério, que varia entre as pessoas e os diferentes órgãos e sistemas<sup>1,2</sup>.

O defeito na mitocôndria pode ser herdado da mãe, autossômico dominante ou recessivo. Pode ocorrer espontaneamente ou pode ser adquirido como resultado de exposição ambiental ou a drogas. Esta descrito que o antiretroviral zidovudine depleta o DNAmT das células musculares - miopatia mitocondrial adquirida. Estas mutações podem ser transitórias ou persistentes ou mesmo acumularem-se no genoma mitocondrial durante a vida<sup>1,5</sup>.

A intensidade dos efeitos depende do balanço entre a demanda e o suprimento oxidativo<sup>1,2</sup>.

Três tipos de lesões moleculares são encontradas:

- Mutações ponto do DNAmT que codificam proteínas
- similar as mit-mutações das leveduras.
- Mutações ponto do DNAmT que codificam o RNAt
- similar as syn - mutações das leveduras.
- Rearranjos do DNAmT - similar as rho- mutações das leveduras.

As mutações "syn" e "rho" estão associadas a encefalopatias mitocondriais. As mutações pontos são freqüentemente herdadas da mãe, enquanto os rearranjos são esporádicos ou de origem mendeliana<sup>2</sup>.

As mitocôndrias também são as organelas chaves na determinação da morte celular programada, ou seja, na apoptose, que é diretamente influenciada pela deficiência de energia. A membrana interna da mitocôndria tem inúmeros fatores promotores de morte celular, incluindo citocromo c, fator iniciador de apoptose (AIF), formas latentes de caspases e caspases ativadas.

Sugere-se que a abertura de canais na membrana mitocondrial não específicos - poros de transição-permita o escape destas substâncias para o citosol, causando um colapso no gradiente eletroquímico, levando à morte celular. Além disto, o AIF possui um alvo nuclear que inicia a degradação da cromatina<sup>3</sup>.

## Apresentação Clínica

Teoricamente um defeito da cadeia respiratória pode apresentar sintomas em quaisquer órgãos ou sistemas, em qualquer idade e com qualquer modo de herança, devido a dupla origem genética das enzimas respiratórias - DNAn e DNAmT (figura 2)<sup>2</sup>.



Figura 2: Interação entre genes codificados pelo DNA nuclear e aqueles codificados pelo DNA mitocondrial na fosforilação oxidativa. Adaptado de Johns DR<sup>1</sup>.

Freqüentemente os sintomas iniciais são inespecíficos e o diagnóstico é difícil, sendo importante considerá-las quando há sintomas multissistêmicos que não podem ser classificados em um único diagnóstico<sup>2</sup> (Tabela 1).

Células com altas taxas de metabolismo, tais como coração, cérebro e músculos esqueléticos são particularmente vulneráveis<sup>2</sup>.

As manifestações neurológicas das doenças mitocondriais envolvem tanto o SNC como SNP. Destas, as manifestações oftalmológicas são as mais comuns, envolvendo praticamente todo o eixo visual, desde as pálpebras, córnea, músculos extra-oculares, retina e córtex occipital<sup>1</sup>.

Cardiomiopatia hipertrófica ou dilatada e defeitos na condução são as principais manifestações cardíacas. Pode ocorrer Síndrome de Wolff-Parkinson-White e hipertensão<sup>1,2,3</sup>.

Anormalidades endócrinas são freqüentes, incluindo o diabetes mellitus. As células das ilhotas pancreáticas são muito ativas metabolicamente, sendo, portanto, susceptíveis a alterações da fosforilação oxidativa. Estima-se que esta alteração esteja presente em cerca de 0,5 a 1,5% dos pacientes com diabetes<sup>1,2,5</sup>.

Normalmente, o diabetes inicia na vida adulta e resulta de uma mutação ponto do DNAmT. O principal defeito ocorre na secreção de insulina - mutação ponto heteroplásmica em um gene para produção de um RNAt na posição 3243 - substituição de guanina por adenina. Esta mutação geralmente está associada à perda auditiva neurosensorial, mas também pode estar associada a MELAS - miopatia, encefalopatia, acidose láctica e episódios *stroke-like*, com ou sem diabetes<sup>1,6</sup>.

A surdez pode estar ausente ou aparecer após o diabetes. No início, o diabetes pode responder apenas à dieta, mas evolui para uso de sulfoniluréias e insulina<sup>6</sup>.

Manifestações gastrointestinais incluem: anorexia, vômitos recorrentes, disfagia, diarreia crônica, atrofia de vilosidades, pseudo-obstrução, dismotilidade, disfunção do pâncreas exócrino, hepatomegalia, icterícia, insuficiência hepática<sup>2</sup>.

Tabela 1 – Anormalidades órgão específicos e síndromes associadas – Adaptado de Clay AS, et al<sup>1</sup>

Anormalidade	Síndrome
<b>SNC</b>	
Demência	MERFF (convulsões mioclonia, ataxia e demência); MELAS (doença cerebral demência, enxaqueca); KSS (demência, ataxia); encefalopatia de Leigh; NARP (ataxia); ataxia de Friedreich
Infarto	
Convulsões	
Ataxia	
Depressão	
Enxaqueca	
Psicose	
Doença de Alzheimer	
<b>Oftalmológico</b>	
Ptose	LHON (perda visual subaguda bilateral); CPEO (ptose bilateral com oftalmoplegia); MELAS (retinopatia pigmentar); MERFF (atrofia óptica, distrofia óculo faríngea – ptose <sup>2</sup> NARP (retinite pigmentosa); KSS (CPEO e retinite pigmentosa)
Oftalmoplegia	
Atrofia Óptica	
Catarata	
Retinite pigmentosa	
<b>Otológica</b>	
Perda auditiva sensorineural bilateral	KSS; MELAS; MERFF
Perda auditiva aminoglicosídeo induzida	
<b>Cardiovascular</b>	
Cardiomiopatia Hipertrofica	KSS (associada com bloqueio de condução e síndromes de pre-excitação); MELAS (cardiomiopatia); LHON (síndromes de pre-excitação)
Cardiomiopatia Dilatada	
Anormalidades de Condução	
<b>Metabólica/endócrina</b>	
Diabetes mellitus	Doença de Leigh (acidose láctica); MELAS (diabetes mellitus e acidose láctica); KSS (diabetes, hipoparatiroidismo); doença de Pearson (insuficiência pancreática)

\*CPEO = chronic external ophthalmoplegia<sup>5</sup>.

KSS: Kearns-Sayre syndrome

RRFs: myoclonic epilepsy with ragged red fibers

MELAS: myoclonic epilepsy with lactic acidosis and stroke-like episodes

LHON: Leber's hereditary optic neuropathy

MM: mitochondrial myopathy<sup>4</sup>

## Avaliação e diagnóstico

É muito importante avaliar com detalhes a história do paciente, incluindo revisão de sistemas, uso de medicações, história familiar e exame físico. Procurar por fatores precipitantes como infecções, períodos de jejum, exercícios ou drogas. Lembrar que pode ocorrer de origem materna ou herança mendeliana autossômica recessiva ou dominante<sup>5</sup>.

A realização de testes diagnósticos deve estar bem baseada em uma evidência clínica, já que nenhum deles pode ser considerado uma prova inequívoca de uma doença mitocondrial<sup>2</sup>.

Os testes mais úteis são a dosagem plasmática de lactato, piruvato, alanina, acilcarnitina e carnitina e corpos cetônicos (3-hidroxi-butarato e ácido acetoacético) Dosagem de lactato persistentemente maior que 2,5 mmol deve ser

considerados suspeita de desordem mitocondrial<sup>2,5</sup>.

A taxa lactato/piruvato (L/P) >20 sugere anormalidade na cadeia respiratória e no ciclo de Krebs. Se <10 sugere defeitos no complexo piruvato desidrogenase. Dosagem de corpos cetônicos > 2 (n=0.5 a 3 mg /dl) é indicativo de defeito na fosforilação oxidativa e se <1 de alteração do ciclo de Krebs. Níveis normais de lactato ou da taxa L/P não excluem doenças mitocondriais<sup>5</sup>.

Taxa L/P e dosagem de corpos cetônicos no LCR podem ser útil para pacientes com manifestação restrita ao SNC<sup>2</sup>.

A dosagem de acilcarnitina plasmática é realizada para o "screening" de desordem do ciclo dos ácidos graxos<sup>2</sup>.

Outro teste é a polarografia - medida do consumo de oxigênio em mitocôndrias que são isoladas através de um eletrodo. Também é possível realizar análise espectrofotométrica - medida da atividade enzimática individualmente ou em grupos de mitocôndrias. Esta é realizada em tecidos homogeneizados não requerendo isolamento da mitocôndria<sup>2</sup>.

Medidas da urina de 24 horas de piruvato, lactato, glicose, fosfato e aminoácidos podem detectar defeitos nas células tubulares renais<sup>2</sup>.

O teste de função pulmonar pode ser alterado por redução da capacidade pulmonar forçada, ventilação minuto máxima e pressões inspiratórias e expiratórias devido à fraqueza muscular que o paciente apresenta<sup>5</sup>.

O teste de esforço pode revelar uma frequência cardíaca aumentada em relação ao grau de trabalho miocárdico e diminuição da sobrecarga<sup>5</sup>.

Ressonância nuclear magnética com <sup>31</sup>P espectroscopia é um método não invasivo usado para avaliar estado metabólico das fibras musculares. São medidos níveis de fosfocreatina, adenosina difosfato e fosfato inorgânico em repouso, durante e após o exercício. Uma doença mitocondrial é suspeitada se o nível de fosfocreatina diminui rapidamente durante o exercício e mantém-se com o tempo, ou seja, recuperação prolongada dos níveis normais<sup>5</sup>.

A biópsia muscular geralmente é usada para confirmar o diagnóstico suscitado através de um exame não invasivo. Achados tradicionais incluem fibras musculares vermelhas, rotas, que podem ser detectados na coloração de Gomori. Porém, a ausência de fibras rotas não exclui o diagnóstico. Deposição de lipídios, também pode ser um achado. Na microscopia eletrônica, as mitocôndrias podem parecer normais, com tamanho aumentado, cristas anormais e/ou inclusões paracristalinas<sup>5</sup>.

Análise genética do DNA mitocondrial é útil quando os resultados acima descritos são negativos e permanece uma forte suspeita clínica. O DNAm é isolado de leucócitos ou de miócitos, sendo que a mutação pode ser determinada através da hibridização in situ ou pelo sequenciamento de todo o genoma<sup>5</sup>.

Devido ao custo elevado deste último procedimento, freqüentemente a hibridização in situ é primeiro realizada, e se for normal, faz-se a determinação de todo o genoma mitocondrial. Mesmo assim, o estudo genético pode ser negativo na presença de doença. Isto ocorre porque o tecido usado pode não conter mitocôndrias portadoras da mutação; ou porque a concentração de mitocôndrias com DNA mutado pode estar diluída na amostra - como quando usa-se leucócitos, já que estas células possuem alta taxa de replicação diluindo as mitocôndrias mutadas; ou porque a alteração está no núcleo. Se a análise em leucócitos for negativa, deve-se fazer análise em amostra de biópsia muscular<sup>5</sup>.

## Tratamento

As opções de tratamento são limitadas, a doença é pouco diagnosticada e as manifestações clínicas são muito



distintas. Há dificuldade em se realizar "trial" controlados e a maioria dos estudos oferecem um verdadeiro coquetel<sup>2</sup>.

Pacientes devem ser avisados para evitarem fatores precipitantes, tais como jejum prolongado, exposição ao frio, cigarro, álcool, sedativos, anestésias, infecções, exercícios exagerados<sup>5</sup>.

No entanto, um pequeno grau de atividade física deve ser recomendado, já que a falta de condicionamento físico pode aumentar a fadigabilidade. Além disto, exercícios aeróbicos regulares tem influência direta sobre a população de DNAm - havendo uma pressão para seleção de mitocôndrias com fenótipo normal, o que melhora o metabolismo oxidativo muscular. Deve-se ter cuidado especial em pacientes com acometimento cardíaco, principalmente com distúrbios da condução<sup>5</sup>.

O tratamento medicamentoso é limitado. Visa aumentar a produção de ATP, fornecer proteínas componentes da fosforilação oxidativa ou inibir a produção de lactato<sup>5</sup>. A terapia pode ser classificada em:

- aceptores de elétrons e co-fatores
- antioxidantes
- outros mecanismos<sup>2</sup>.

### 1. Aceptores de elétrons e co-fatores:

- *Ubiquinona - Coenzima Q10:*

É uma substância chave do sistema de transporte de elétrons da fosforilação oxidativa, que capta os elétrons dos complexos I e II, transferindo-os para os complexos III a V. Ela também estabiliza todos os complexos da membrana interna da mitocôndria. Funcionar como antioxidante, melhora a fraqueza muscular e diminui os níveis séricos de lactato. Estes efeitos são melhores evidenciados em pacientes com deficiência comprovada de ubiquinona<sup>2</sup>.

- *Idebenona (Avan):*

É um análogo da CoQ10. Traz benefícios principalmente em pacientes com cardiomiopatia. Não é aprovado para uso nos Estados Unidos<sup>2</sup>.

- *Tiamina - Vitamina B1:*

É um cofator do complexo piruvato desidrogenase. Aumenta a produção de NADH<sub>2</sub>.

- *Riboflavina - Vitamina B2:*

Funciona como cofator no transporte de elétrons nos complexos I e II. Benéfico principalmente quando há dano no

complexo I e nos casos de MELAS<sup>2</sup>.

- **Menadiona - vitamina K3:**

Aumenta a taxa de redução do fumarato, permitindo assim a transferência de elétrons para o complexo II. Algumas complicações podem ocorrer como anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia e kernicterus nos recém nascidos. Além disso, também é descrito reação de hipersensibilidade com o uso intravenoso<sup>2</sup>.

### 2-Antioxidantes:

- *Ácido ascórbico - vitamina C:*

Pode ser útil em casos individuais. Pode ocorrer hipersensibilidade a droga e é contra indicada nos casos de nefrolitíase<sup>2</sup>.

- *Vitamina E:*

Pouca informação tem sido descrita a respeito de seu uso nas doenças mitocondriais<sup>2</sup>.

### 3-Outros mecanismos:

- *Creatina monohidratada:*

Pode ser benéfica nos pacientes com MELAS e outras doenças mitocondriais. Aumenta a força muscular, porém pode ter efeito citotóxico na administração crônica, devido à formação de formaldeído<sup>2,5</sup>.

- *Dicloroacetato:*

Diminui o nível de lactato do plasma e do LCR. Uso por longo prazo tem sido associado à neuropatia sensorial<sup>2,5</sup>.

### Referências Bibliográficas:

- 1- JOHNS, D.R. Mitochondrial DNA and Disease. **New Engl. J. Med**, 333(10): 638-644, 1995.
- 2- GILLIS, L.; KAYE, E. Diagnosis and management of mitochondrial diseases. **Pediatric Clinics of North America**, 49(1), 2002.
- 3- WALLACE, D.C. The role of energy metabolism defects in cardiomyopathy: from inborn errors to ischemia. **American Heart Journal**, 139(2), 2000.
- 4- VLADUTIU, G.D. Metabolic Myopathies. **Neurologic Clinics**, 18(1), 2000.
- 5- CLAY, A.S.; BEHNIA, M.; BROWN, K.K. Mitochondrial disease: A pulmonary and critical care medicine perspective. **Chest**, 120(2), 2001.
- 6- Willians Textbook of Endocrinology, 9<sup>th</sup> ed. Copyright , **W. B. Saunders Company**, 1998.

# ARTIGO ORIGINAL

## ESTUDO PRELIMINAR DOS EFEITOS NA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE MULHERES SUBMETIDAS A GASTROPLASTIA EM Y-DE-ROUX

ANDRÉ FERRARESSO PICCOLOMINI<sup>1</sup>  
WILLIAN ALEXANDRE SANTANA<sup>2</sup>

Palavras Chave: composição corporal, gastroplastia, Y-de-Roux  
Key words: body composition, gastroplasty, Roux-en-Y

### Resumo

O trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos na composição corporal de mulheres submetidas a gastroplastia em Y-de-Roux. Realizou-se estudo retrospectivo com 93 pacientes atendidos no Ambulatório de Cirurgia Bariátrica na Clínica de Nutrição - UTP. Para avaliar os efeitos na porcentagem (%) de gordura total, % de massa magra e % de água corporal e gordura total e massa magra em kg o grupo foi dividido em pré-cirúrgico, < 2 meses, 2 a 4 meses e 4 a 6 meses de pós-cirúrgico. Adotando esse critério a amostra foi composta por 9 mulheres atendidas entre fevereiro e agosto de 2002. Os resultados indicaram que houve redução drástica do IMC, nos primeiros dois meses da cirurgia, de  $41,7 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup> para  $33,5 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). Avaliando a porcentagem de gordura total verificou-se diminuição de  $40,9 \pm 7,3\%$  para  $31,7 \pm 8,5\%$  ( $p < 0,05$ ) após 6 meses da intervenção cirúrgica. Em relação à gordura total e massa magra em quilos notou-se redução de  $39,8 \pm 10,3$ kg para  $25,6 \pm 12,1$ kg ( $p < 0,05$ ) e de  $53,8 \pm 2,3$ kg para  $51,1 \pm 3,4$ kg ( $p = 0,06$ ), respectivamente, até 6 meses da cirurgia. Conclui-se que este procedimento cirúrgico levou a mudanças na composição corporal da população do estudo principalmente até o sexto mês da cirurgia. Ressalta-se que os resultados do presente estudo não podem ser extrapolados à população que realiza cirurgia bariátrica, devido ao pequeno número da amostra e também dependerá do procedimento cirúrgico adotado.

### Abstract

The purpose of this study was to evaluate the changes in body composition of women who had undergone Roux-en-Y gastroplasty. A retrospective study was done with 93 patients registered in the Bariatric Ambulatory at the Clinic of Nutrition - UTP (Universidade Tuiuti Paraná.) To evaluate the effects in % of total fat, % of lean body mass, % of total water and total fat and lean body mass (kg) the sample was divided into four categories: pre-surgical, <2 months, 2 to 4 months, and 4 to 6 months after the surgery. Adopting this criterion the sample was composed with only 9 women interviewed between February to August of 2002. The results indicated a drastic reduction of BMI, at the first two months after the surgery, from  $41.7 \pm 4.8$  kg/m<sup>2</sup> to  $33.5 \pm 6.1$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.01$ ). Analyzing the percentage of total body fat it indicated a diminishing from  $40.9 \pm 7.3\%$  to  $31.7 \pm 8.5\%$  ( $p < 0.05$ ) after 6 months of the surgical procedure. In relation to the percentage of lean body mass and total water it happened an elevation of these indicators from  $59.1 \pm 7.3\%$  to  $68.8 \pm 7.9\%$  ( $p < 0.05$ ) and from  $43.3 \pm 5.4\%$  to  $51.1 \pm 5.2$  ( $p < 0.01$ ), respectively, until 6 months of surgery. It can be concluded that this surgical procedure underwent changes in body composition of the population of the study particularly into the first 6 months after the surgery. It must be outlined that the data of this study cannot be extrapolated to all

the population that go through bariatric surgery, due to the small sample and also because it depends on the surgical procedure.

### Introdução

Atualmente a obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. Na América Latina a obesidade sobrecarrega o sistema de saúde com uma demanda crescente de atendimento a doenças crônicas relacionadas à obesidade como diabetes tipo 2, doenças coronarianas, dislipidemias, hipertensão arterial, diversos tipos de câncer, entre outras<sup>1,4</sup>.

Considerando que a incidência de doenças graves e de óbito está correlacionada com a obesidade, estão sendo procuradas vias alternativas de tratamento para a obesidade, baseando-se na utilização de dietas, medicamentos, psicoterapia, exercícios físicos, dermolipectomia, lipoaspiração e atualmente a cirurgia bariátrica.

A cirurgia bariátrica é largamente usada na terapia cirúrgica de obesidade, promovendo perda de peso corporal substancial e diferentemente do desvio biliopancreático ou anastomose jejuno-ileal, somente uma pequena parte do trato gastrointestinal apresenta má absorção<sup>5</sup>.

Esse procedimento cirúrgico leva a uma drástica redução de peso que melhora o quadro de resistência insulínica, tolerância à glicose, dislipidemia, ou seja, todas as patologias associadas à Síndrome Plurimetabólica<sup>6,7</sup>. Para que esses resultados sejam atingidos, é fundamental que o paciente tenha indicação para a cirurgia bariátrica. Os critérios para a seleção dos pacientes incluem: IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup> ou IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup> associado às comorbidades, insucesso clínico e presença de fatores de risco como apnéia do sono, diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, patologias articulares e sedentarismo<sup>8,11</sup>.

Sabe-se que com a diminuição de peso ocorre perda de gordura corporal bem como de massa magra<sup>12</sup>. O presente estudo tem por objetivo avaliar os efeitos na composição corporal de mulheres submetidas a gastroplastia em Y-de-Roux.

### Metodologia

Realizou-se um estudo retrospectivo com 93 pacientes atendidos no Ambulatório de Cirurgia Bariátrica na Clínica de Nutrição da Universidade Tuiuti do Paraná.

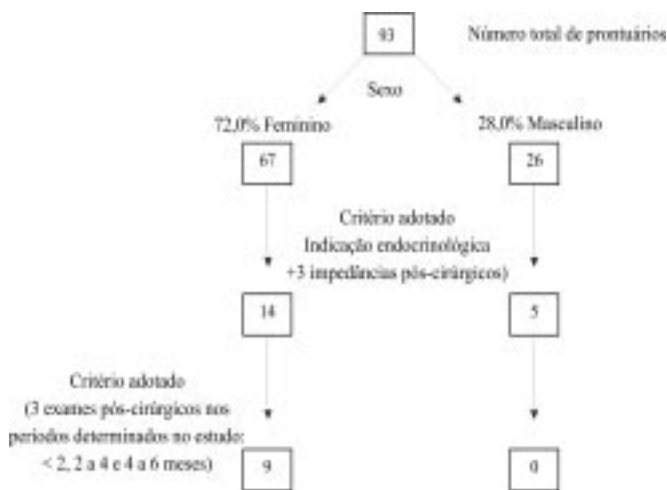
Para estabelecer a amostra, considerou-se pacientes com indicação endocrinológica para a realização da cirurgia bariátrica. Dentre os critérios determinados no estudo, o exame de impedância bioelétrica foi realizado antes da cirurgia, 2 meses, 2 a 4 meses e 4 a 6 meses de pós-cirúrgico, desta forma, a amostra foi composta por 9 pacientes do sexo feminino com idade média de  $43,3 \pm 11,2$  anos. As pacientes selecionadas apresentavam no pré e pós cirúrgico albumina superior a 3,5mg/dL e transferrina sérica acima de 260 mg/dL.

1 - Nutricionista, Mestre em Saúde Pública - USP, Prof. Adjunto da Disciplina Avaliação Nutricional e Coordenador do Curso de Nutrição - UTP

2 - Acadêmico do Curso de Educação Física - UTP

e-mail: andre.piccolomini@utp.br

**Diagrama do delineamento da população do estudo.**



As pacientes que atendiam ao critério acima compuseram a população de estudo. A consulta baseava-se em uma entrevista que abordava: data da cirurgia, tipo de cirurgia, idade, peso e altura (IMC) e exame de impedância bioelétrica (% de gordura total, % massa magra, % água, gordura total em kg e massa magra em kg).

A técnica da cirurgia empregada foi a descrita por Capella<sup>13,14</sup> que consiste no grampeamento do estômago a fim de criar uma bolsa com capacidade entre 20-30 ml. Faz-se uma secção do jejuno a 50 cm do ângulo duodeno-jejunal, anastoma-se o segmento proximal de forma término-lateral no jejuno em Y de Roux, a 100 cm da secção feita previamente e ainda realiza-se uma anastomose do neoestômago com a porção distal da alça jejunal<sup>15</sup>. Coloca-se anel de silastic aproximadamente 6,3 cm no terço distal do neoestômago. Trata-se de um procedimento irreversível, desabsortivo e restritivo.

Pacientes avaliadas foram classificadas segundo tempos de pós-cirúrgico: 2 meses, 2 a 4 meses e 4 a 6 meses. Adotou-se esse critério, pois o período de 2 meses é o mínimo de tempo necessário para ocorrer alteração da composição corporal entre indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica<sup>16</sup>.

A avaliação da composição corporal dos indivíduos participantes do estudo, foi realizada através do exame de impedância bioelétrica com o auxílio do aparelho RJL - SYSTEMS 101-A. Os valores de referência para a porcentagem de gordura total, massa magra e água corporal são: 20 a 25%, 60 a 70% e 55 a 70%, respectivamente<sup>17</sup>.

Para avaliar se houve diferença estatística entre o pré-cirúrgico e nos tempos 2 meses, 2 a 4 meses e 4 a 6 meses, utilizou-se o teste T-Student utilizando o programa Excel do software Windows 2000.

**RESULTADOS**

Durante a realização da pesquisa foram avaliados dados relativos de 93 pacientes atendidos no Ambulatório de Cirurgia Bariátrica sendo que 9 pacientes do sexo feminino compuseram a amostra do estudo.

A tabela 1 mostra os valores de IMC, Gordura Total, Massa Magra, Água Corporal em porcentagem e de Gordura Total e Massa Magra em quilos. Inicialmente nota-se uma redução drástica do IMC nos primeiros dois meses do pós-cirúrgico ( $p < 0,05$ ) e nos meses subseqüentes uma diminuição menos acentuada.

Analisando os compartimentos corpóreos em porcentagem, nota-se uma redução da gordura total e um aparente aumento de massa magra e água corporal. Na verdade, esses dados devem ser analisados com cautela uma vez que após o procedimento cirúrgico ocorre uma redução de peso com perda principalmente de gordura corporal. Desta forma, quando ocorre a redução em

porcentagem da quantidade de gordura, naturalmente, eleva-se a massa magra e água corporal.

Esses dados podem ser confirmados quando se avalia a quantidade de gordura total e massa magra em quilos. Pode-se observar redução de gordura total de  $39,8 \pm 10,3\text{kg}$  para  $25,6 \pm 12,1\text{kg}$  ( $p < 0,05$ ), e pequena diminuição da massa magra de  $53,8 \pm 2,3\text{kg}$  para  $51,1 \pm 3,4\text{kg}$  ( $p = 0,06$ ), após 6 meses da cirurgia. Nota-se, portanto que ocorre redução da gordura total e uma pequena diminuição da massa magra nos primeiros 2 meses, porém nos meses seguintes, nota-se manutenção deste compartimento corpóreo.

	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	%GT	%MM	%Água	GT (kg)	MM (kg)
Pré-Cirúrgico	41,7 ± 4,8	40,9 ± 7,3	59,1 ± 7,3	43,3 ± 5,4	39,8 ± 10,3	53,8 ± 2,3
< 2 meses	33,5 ± 6,1	38,8 ± 7,6	63,4 ± 7,3	46,3 ± 6,1	31,5 ± 11,4	51,4 ± 5,1
P	0,0057	0,5584	0,2271	0,2861	0,1242	0,2073
2 a 4 meses	30,2 ± 4,9	35,3 ± 7,3	64,4 ± 7,3	47,0 ± 5,3	29,5 ± 11,2	51,3 ± 4,2
P	0,0001	0,1268	0,1421	0,1653	0,0584	0,1398
4 a 6 meses	28,1 ± 5,1	31,7 ± 8,5	68,8 ± 7,9	51,1 ± 5,2	25,6 ± 12,1	51,1 ± 3,4
P	0,0001	0,0252	0,0164	0,0064	0,0162	0,0635

IMC= Índice de Massa Corporal, GT= Gordura Total, MM = Massa Magra

Tabela 1. Valores (média e desvio-padrão) do Índice de Massa Corporal (IMC), % de Gordura Total, % Massa Magra, % Água Corporal, Gordura Total (kg) e Massa Magra (kg) da amostra do estudo antes e após a cirurgia bariátrica.

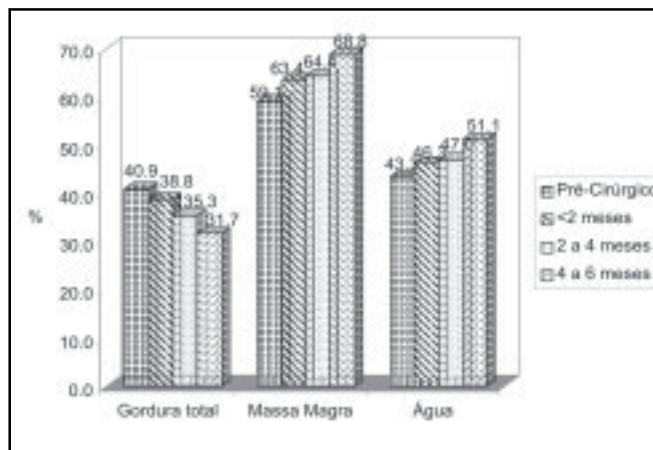


Figura 1. Gráfico da média da % Total de Gordura (TG), % Massa Magra (MM) e % Água (H<sub>2</sub>O) da população do estudo antes e após a cirurgia bariátrica.

Quanto às porcentagens de gordura total, massa magra e água, pode-se verificar na Figura 1 que ocorreu redução da gordura total de  $40,9 \pm 7,3\%$  no pré-cirúrgico para  $31,7 \pm 8,5\%$  após 6 meses de cirurgia ( $p < 0,05$ ). Ressalta-se que os valores de massa magra e água corporal devem ser avaliados com cautela, assim como foi explicado acima.

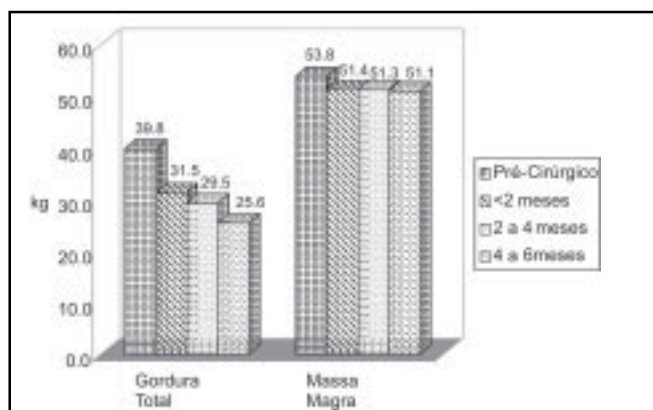


Figura 2. Gráfico da quantidade em média de Gordura Total e Massa Magra (kg) da população do estudo antes e após a cirurgia bariátrica.

Em relação à quantidade em quilos de gordura total e massa magra, pode-se afirmar que a gordura total diminuiu de  $39,8 \pm 10,3\text{kg}$  para  $25,6 \pm 12,1\text{kg}$  e de massa magra houve pequena redução de  $53,8 \pm 2,3\text{kg}$  para  $51,4 \pm 5,1\text{kg}$  nos primeiros 2 meses após a cirurgia, logo após, nota-se a manutenção da massa magra nos meses subsequentes (Figura 2).

## Discussão

A diminuição do IMC está associada à restrição calórica devido à capacidade gástrica estar limitada entre 15 a 30 ml<sup>9</sup>. Os efeitos na redução do peso estão diretamente relacionados à área de superfície corporal, ou seja, quanto maior a área de superfície, maior será a diminuição do peso corpóreo a curto prazo<sup>18</sup>.

Ressalta-se que o peso adequado<sup>6</sup>, exigido pela Organização Mundial da Saúde<sup>16</sup>, (IMC=18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>), é atingido geralmente, após 1 ano do procedimento cirúrgico e equivalente à redução de 40 a 50% do peso inicial<sup>20,21</sup>.

A redução acentuada de peso está associada à perda de água, massa magra e gordura corporal<sup>22</sup>. O método classicamente aceito como ideal, para se reduzir as reservas de gordura, consiste em combinar a restrição de alimentos com um programa de atividade física. O objetivo do programa combinado é fazer com que o organismo mobilize e perca gordura e não massa magra, por isso a atividade física é tão importante, pois, é a principal responsável pela manutenção de massa muscular<sup>18,19</sup>. Em relação à porcentagem de água corporal observa-se uma elevação após a cirurgia. Este aumento de água está associado à prática de atividade física, por mais leve que seja, o que leva a maior retenção hídrica entre as fibras musculares<sup>23,24</sup>.

Ressalta-se que o grupo selecionado apenas realizava atividade física leve, ou seja, caminhada. Segundo MC Ardle & Katch (2001)<sup>22</sup>, o exercício físico deve ser efetuado diariamente com duração mínima de 30 minutos com uma frequência cardíaca do VO<sub>2</sub>máx de 40 a 60% para que haja manutenção da MM. Nossos pacientes realizaram apenas caminhadas com tempo e frequência que não conseguem explicar nossos achados.

Analisando separadamente os compartimentos corpóreos, observa-se inicialmente uma pequena redução da massa magra, explicada pela drástica e aguda diminuição de peso. Quando a ingestão de alimentos cai, abruptamente, abaixo do nível necessário para o balanço energético o requerimento corporal protéico aumenta. Para que não cesse a geração de energia o organismo, ainda despreparado para esta forma de agressão, faz uso de determinados aminoácidos como fonte de energia, através da neoglicogênese. O intento de manter a massa magra<sup>25,27</sup>, é conseguido se houver reserva em forma de proteínas viscerais as últimas a serem consumidas num regime agudo de desnutrição calórico protéica. Em geral, para cada 100 cal de déficit existe um requerimento adicional de 0.2 a 0.3 g de proteínas que deve ser assegurado pelo consumo protéico, na vigência de grandes perdas de massa gorda<sup>27</sup>. A exigência da conservação de níveis de albumina e transferrina séricas sempre dentro dos limites normais, através de reposição dietética, exigida pelo protocolo antes e imediatamente após a cirurgia poderia ser o responsável pelo ocorrido. Jejum demasiadamente prolongado associado a uma dieta hipoprotéica também são responsáveis pela perda aguda e rápida de massa magra. O tempo em que o organismo é submetido ao déficit energético também é importante, porque na tentativa de manter o equilíbrio, logo após a perda inicial de massa magra inicia-se um estado de adaptação metabólica, passando a gordura oxidada a ser usada como principal fonte energética. Este estado de desvio para obtenção de energia, faz com que a massa gorda caia

rapidamente poupando-se a massa magra. Portanto diminuição aguda e não mantida de ingestão calórica faz perda de massa magra, e a crônica faz perda de massa gorda com poupança do estoque protéico corporal. Neste momento quanto maior o depósito maior o emagrecimento<sup>12</sup>.

Isto geralmente acontece com o chamado obeso "yo-yo" que alterna curtos períodos de desnutrição com períodos de alta ingestão calórica. É importante lembrar que o grande obeso tem um maior o metabolismo de repouso que tem como principal gerador de energia as catecolaminas que através de sua ação lipolítica mobiliza gordura, sendo este mecanismo uma segunda via de poupança protéica<sup>12,27</sup>.

## Conclusão

O estudo mostra os efeitos na composição corporal de mulheres submetidas a gastroplastia em Y-de-Roux, analisando -se que o compartimento corpóreo (gordura total, massa magra e água corporal) sofreram alterações estatisticamente significantes, principalmente entre o 4º e 6º mês de pós-cirúrgico. Notou-se que a quantidade em kg de gordura total foi reduzida e com manutenção da massa magra, apesar do grupo de pacientes ter realizado apenas atividade física leve. Pequena redução de massa magra foi encontrada apenas no período inicial que corresponde ao jejum pós-cirúrgico e início de adequação dietética. Durante todo o tempo as pacientes mantiveram parâmetros protéicos no limite normal mostrado pela conservação da albumina acima de 3,5 g/dL e transferrina > 260mg/dl justificando com isso talvez os nossos achados.

Ressalta-se ainda que os resultados do presente estudo não podem ser extrapolados à população que realiza cirurgia bariátrica, devido ao pequeno número da amostra além de depender também do tipo de procedimento cirúrgico adotado.

## Referências Bibliográficas:

- 1- MANSON, J. E. et al. Body Weight and mortality among women. **N.Engl. J. Med.**, 333:677-685. 1995.
- 2- STEVENS, J. et al. The effect on the association between BMI and mortality. **N. Engl. J. Med.**, 338:1-7. 1998.
- 3- GARRISON, R. J.; HIGGENIS, M. W.; KANNEL, W. B. Obesity and coronary heart disease. **Cun Open Lipidol**, 7:199-202. 1996.
- 4- LAMON-FAVA, S.; WILSON, P. W. F.; SCHAEFER, E. J. Impact of body mass index on coronary heart disease in men and women: The Framingham offspring study. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, 16:1509-1515. 1996.
- 5- BOBBIONI-HARSCH E; MOREL P.; HUBER O.; ASSIMACOPOULOS-JEANNET F.; CHASSOT G.; LEHMANN T.; VOLERY M.; GOLAYA. Energy expenditure in body weight after gastric bypass. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. Volume 85, Nº 12, 2000.
- 6- AFONSO FS. Indicações e Repercussões Clínicas do Tratamento Cirúrgico da Obesidade Mórbida. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. Vol 45 Nº 4, suplemento 1, 2001.
- 7- BROLIN, R. E. Gastric Bypass. **Surg Clin North Am**, v.81, 2001.
- 8- Metropolitan height and weight tables. **Stat Bull Metrop Life Found** 64:3-9, 1983.
- 9- BRAY, G. A. Health hazard associated with overweight. In: **BRAY, G. A.** Contemporary Diagnosis and Management of Obesity PA: **Handbooks in Health Care**, 68-103. 1998.
- 10- PI-SUNYER, F. Medical Hazards of Obesity. **Ann Inter Med**, 119:655-660. 1993.
- 11- HEIMBURGER D. C. & WEINSIER R. L. Handbook of Clinical Nutrition. 3º ed. Mosby: **Missouri**, 1997.

- 12- RADOMINSKI, R. B. A Importância da Atividade Física no Tratamento da Obesidade. IN: HALPERN A.; MATOS G. A. F.; SUPLICY H. L.; MANCINI M. C.; ZANELLA M. T. Obesidade. **Lemos**, São Paulo, 1998.
- 13- CAPELLA, R. F. Et al. Vertical banded gastroplasty gastric bypass. **Obesity Weight Reg.**, n.8,p.99-102. 1989.
- 14- FOBI, M. A. L. et al. Gastric bypass operation for obesity. **World Journal of Sugery**, v.22, p.925-935. 1998.
- 15- BRAY, G. A. Obesity – a disease of nutrient or energy balance? **Nutr. Rev.**, n.45, p.33. 1987.
- 16- Organização Mundial da Saúde. Obesity: preventing and managing the global epidemic. **Report of a WHO consultation on obesity**. Geneva 1998.
- 17- BALSIGER BM, MURR M. M., POGGIO J. P.; SARR M. G. Bariatric Surgery. Surgery for weight Control in Patients with Morbid Obesity. **Med Clin N Am**. 84:2, 2000.
- 18- CROWLEV, L. V. et al. Late Effects of Gastric Bypass for Obesity. **Am J. Gastr.**, v.79, n.11, p 850. 1984.
- 19- GUYTON, A. C.; HALL, J. C. Tratado de Fisiologia Médica. **Guanabara Koogan**, 9. ed. Rio de Janeiro, 1996.
- 20- MAXWELL, M. H.; WAKS, A. U. Obesity and Hypertension. **Bibl. Cardiol.**, n.41, p.29. 1987.
- 21- MC. ARDLE, W. D.; KATCH, F. I. Nutrição, Exercício e Saúde. Medsi, 4ª ed. **Rio de Janeiro**, 1996.
- 22- MC. ARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. Nutrição para o Desporto e Exercício. Guanabara Koogan, 1. ed. **Rio de Janeiro**, 2001.
- 23- PI-SUNYER, F. X. Health Implications of Obesity. **Am J Clin Nutr**, n.53, p.15955., 1991.
- 24- BENOTTI PN, FORSE RA: The role of gastric surgery in the multidisciplinary management of severe obesity. **Am J Surg** 169:361-367, 1995.
- 25- SUGERMAN HJ, KELLUM JM, ENGLE KM, et al: Gastric bypass for treating severe obesity. **Am J Clin Nutr** 55:560S-566S, 1992.
- 26- GAMA, M.P.R.; CARDOSO, C.R.; ALVES, P.P.; SAITO, L.; SUGUIURA, C.A.; PICCOLOMINI, A.F.; NASSIF, P.A.; ROCHA, A. Efeitos da cirurgia bariátrica em obesos mórbidos: redução da insulino resistência e melhora do perfil lipêmico. **Endocrinol. diabetes clín. exp.**, 2: 13-20, 2002.
- 27- BJORNTORP, P.; BRODOFF, B.; LIPPINCOTT, B.J. Treatment of Obesity: Conventional Programs and Fat Diets. IN: Obesity. **Company Philadelphia**, 57: 662-675, 1992.



# RELATO DE CASO

## INSULINOMA

FABIANO DE OLIVEIRA<sup>1</sup>  
MARTIN ZAVADINACK NETTO<sup>1</sup>  
MIRIAN HIDEO TAKAHASHI<sup>2</sup>  
WILSON EIK FILHO<sup>2</sup>

Palavras-chave: Insulinoma, hipoglicemia, tumor de célula beta.  
Keywords: Hypoglycemia, tumor of the beta cells insulinoma

### Resumo

Os autores relatam um caso de tumor de células beta das ilhotas do pâncreas em uma paciente de 24 anos. Essa rara entidade, também denominada de insulinoma, tem sintomatologia peculiar caracterizada por hipoglicemias graves durante o jejum ou após os exercícios, associadas a sinais e sintomas de neuroglicopenia e resposta simpática à hipoglicemia. O diagnóstico foi baseado nas manifestações clínicas, diferindo do relatado na literatura, quanto à idade do início da sintomatologia, mais jovem do que a média, para insulinoma, sem doença endócrina múltipla e ganho de peso com regressão após tratamento que embora esperado para a sintomatologia, não é comentado na literatura. A hipoglicemia e hiperinsulinemia reforçaram a suspeita clínica e a ressonância nuclear magnética localizou a lesão na cabeça do pâncreas. O tratamento realizado foi a exérese do tumor localizado na cabeça do pâncreas. A evolução da paciente mostra-se satisfatória até o presente momento, com remissão completa da sintomatologia.

### Abstract

The authors describe a case of tumor in the beta cells of the pancreas islets. This rare disease has peculiar symptoms characterized by serious hypoglycemia during fast or after exercises associated with signs or symptoms of neuroglycopenia as well as symptomatic response to hypoglycemia. The suspect diagnosis was based on clinical manifestations. Hypoglycemia and hyperinsulinemia emphasized the clinical suspicion and magnetic nuclear resonance located the lesion in the head of the pancreas. This patient was younger than the average present in the literature. Weight increased with subsequent regression after treatment was observed as expected although it was not mentioned in the literature. The treatment carried out was the resection of the tumor. The patient's condition is found to be satisfactory to the present moment.

### Introdução

O insulinoma é um raro tumor que ocorre em aproximadamente 1 : 250.000 indivíduos<sup>1,2</sup>. A maioria dos pacientes acometidos é do sexo feminino<sup>3</sup> com idade média de início aos 50 anos (entre 40 e 60 anos)<sup>1</sup>, exceto nos pacientes que desenvolvem insulinoma na presença de NEM-1 (neoplasia endócrina múltipla), nos quais ocorre em torno dos 20 anos. Os insulinomas são em sua maioria pequenos, benignos e solitários; no entanto são múltiplos em 7% dos casos e malignos em 5%<sup>1</sup>, sendo<sup>2</sup> a malignidade, definida pela capacidade de metastatizar.

Os pacientes com insulinoma exibem combinações variáveis de sintomas neuroglicopênicos e autônomos que tendem a surgir dentro de 5 horas ou mais depois de uma refeição, bem como após o jejum noturno<sup>1,4</sup>. Além disso, os sintomas são afetados pelo exercício, pela dieta e pelo consumo de álcool. Raramente os sintomas aparecem em menor espaço de tempo. Os principais sintomas são diplopia, visão embaçada, palpitações, fraqueza, confusão

mental ou comportamento bizarro. Alguns pacientes apresentam distúrbios convulsivos refratários, e pode, em até 20% dos pacientes, estabelecer-se o diagnóstico equivocado de distúrbios neurológicos ou psiquiátricos<sup>2</sup>.

O diagnóstico baseia-se na presença da tríade de Whipple (sintomas apropriados em associação com hipoglicemia e alívio dos sintomas após a elevação da glicemia), juntamente com os níveis plasmáticos elevados de insulina e peptídeo C<sup>1,4</sup>. Pode-se também estabelecer o jejum supervisionado, verificando hipoglicemia de jejum com hiperinsulinismo. Além disso, podemos utilizar os exames radiológicos como ultra-sonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética e a arteriografia seletiva para auxiliar o diagnóstico.

O tratamento clínico pode ser realizado com diazóxido, verapamil ou octreotida<sup>1</sup>; porém, apresenta eficácia limitada. Na maioria das vezes opta-se pelo tratamento cirúrgico.

Quando a identificação radiológica não é possível, a pancreatectomia distal pode ser bem sucedida<sup>1</sup>.

O exame anátomo-patológico é peculiar, podendo apresentar várias configurações; dentre elas, hiperplasia difusa de células beta, nesidioblastose (hiperplasia a partir de células ductais), microadenomatose, adenoma de células beta e o carcinoma. É interessante ressaltar que a definição de carcinoma baseia-se no fato do tumor invadir ou não gânglios linfáticos regionais ou fígado; portanto, tumores malignos e benignos são histologicamente iguais.

### Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, 24 anos, branca, procurou serviço com queixa principal de fraqueza ao iniciar esforços físicos leves a moderados, há mais ou menos um ano e cinco meses, em associação com embaçamento de visão, tremores de extremidades e ganho ponderal de aproximadamente 10 quilos. Há aproximadamente 10 meses, houve piora dos sintomas, com um episódio de perda da consciência. Devido ao quadro de confusão mental em que se encontrava naquele momento, foi pesquisada doença neurológica e psiquiátrica sendo-lhe prescrito um ansiolítico.

A paciente apresentava hipoglicemia (glicemia de até 27 mg/dl) associada a níveis de insulina muito elevados (371 µU/ml para o controle normal de 5 µU/ml). Não conseguimos, por motivos financeiros da instituição, a complementação diagnóstica com dosagem plasmática do Peptídeo C. Foram realizadas a ultra-sonografia de abdômen e arteriografia de tronco celíaco, as quais mostraram-se normais. A ressonância magnética pancreática evidenciou a presença de um nódulo na cabeça do pâncreas. O tratamento consistiu na exérese do tumor através de incisão transversa em andar superior do abdômen com posterior palpação do pâncreas e verificação de nodulação, de maior consistência que o resto do parênquima, em região posterior de cabeça pancreática. Procedeu-se, então, a enucleação do nódulo com dimensões de 2,0 x 1,8x1,5 cm. O exame anátomo-patológico foi compatível com tumor endócrino de pâncreas morfológicamente condizente com insulinoma. O padrão de crescimento (sólido e glandular), bem como a invasão estromal do tecido glandular pancreático sugeriram um potencial metastático (malignidade) da neoplasia.

1-Departamento de Medicina - Disciplina de Clínica Cirúrgica - Universidade Estadual de Maringá

2-Departamento de Medicina - Disciplina de Endocrinologia - Universidade Estadual de Maringá

e-mail: eik@superig.com.br

A paciente não apresentou complicações decorrentes da cirurgia. Houve desaparecimento dos sintomas acompanhado por redução de peso em 10 kg aos 50 dias de pós-operatório. Após 14 meses, a paciente apresentava uma redução de 16 quilos, sendo a única queixa uma dor de leve intensidade na cicatriz cirúrgica, quando realiza grandes esforços.

O acompanhamento ambulatorial tem sido semestral, e, até o momento, os exames complementares para rastreamento de NEM são negativos.

### Discussão

A paciente apresentada neste relato sofria de sintomas próprios da secreção aumentada de insulina. Difere do observado na literatura a idade de manifestação da doença nesta paciente, mais jovem do que o habitual<sup>1,2,3</sup> e mais compatível, com doença associada a neoplasia endócrina múltipla. Embora esta paciente possa em algum momento manifestá-la, os exames realizados até o momento não identificaram qualquer alteração endócrina.

Outro aspecto clínico digno de nota foi o grande ganho ponderal apresentado pela paciente, não comumente relatado na literatura e que como as outras manifestações, resolveu-se com o tratamento.

A localização pré-operatória foi realizada com a ressonância nuclear magnética, a qual apresenta 93% de sensibilidade<sup>5</sup>. Houve falha da ultra-sonografia, tomografia computadorizada e arteriografia do tronco celíaco que, embora, sejam comumente utilizados<sup>4</sup>, falham em aproximadamente 40 a 60% dos casos<sup>6,7</sup>. Outros métodos, não empregados neste caso, como a coleta de amostra venosa portal, a angiografia com cálcio e ainda a cintilografia com análogos da somatostatina representam opções para casos de mais difícil diagnóstico. A utilização de ultra-sonografia peri-operatório facilita muito a localização de pequenos tumores e apresenta eficácia aproximada de 90%<sup>7</sup>, e se combinada com a palpação pode chegar a 97%, considerado assim, o melhor método diagnóstico<sup>10,11,12</sup>.

O tratamento de escolha para os insulinomas é o cirúrgico<sup>13</sup>. Sabe-se que a exérese é o único tratamento curativo<sup>13</sup>. É realizado pela inspeção e palpação cuidadosas da glândula, após mobilização do duodeno e a borda inferior do pâncreas.

O desenvolvimento da cirurgia laparoscópica permite a retirada do tumor, com menor trauma, quando dispõe-se de cirurgião experiente nesta técnica<sup>9</sup>, e não haja contra-indicações relativas, como locais de difícil acesso<sup>9</sup>, como neste caso, ou doença multifocal e nesidioblastose<sup>9</sup>.

Inconvenientes da laparoscopia residem no fato de que aproximadamente 40% dos casos necessitam ser convertidos para laparotomia<sup>8</sup> e em alta incidência de complicações pós-operatórias (30%), como a fístula pancreática (10%) com mortalidade de 2%<sup>9</sup>. Os insulinomas disseminados pelo pâncreas podem ser extirpados por enucleação, embora os que se encontrem no corpo e na cauda possam necessitar de ressecção<sup>9</sup>.

O relato deste caso alerta para a valorização das queixas dos pacientes cuidando-se para considerar sempre em última instância a origem psíquica. O ganho ponderal apresentado pela paciente, embora esperado para uma doença, que induz o paciente à grande ingestão alimentar, não tem sido referido nos trabalhos e livros textos sobre o tema. A idade que esta paciente manifestou a doença, é mais comum, em pacientes com doença endócrina múltipla, não identificada até o momento.

### Referências Bibliográficas:

- 1- FLIER, J.S. Distúrbios Hipoglicêmicos e de Células das Ilhotas Pancreáticas In: Bennett JC, Plum F. Cecil, **Tratado de Medicina Interna**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro-RJ, vol 2, 20ª edição, 1416-17, 1997.
- 2- CRYER, P.E.; POLONSKY, K.S. Glucose Homeostasis and Hypoglycemia In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg, HM, Larsen, PR. **Williams Textbook of Endocrinology**. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania-USA, Ninth Edition, 959-60, 1998.
- 3- DUARTE, B. Tumores Endócrinos do Pâncreas In: Coelho, JCU. **Aparelho Digestivo**, Medsi, São Paulo-SP, vol 2, 2ª edição, 1501-04, 1996.
- 4- LAIRMORE, T.C.; WELLS, J.R. AS. Cirurgia Endócrina In: Doherty GM, Baumann DS, Creswell LL, Goss JA, Lairmore TC. **Washington, Manual de Cirurgia**, Mundim FD, Borges MC: Guanabara Koogan, Rio de Janeiro-RJ, 1ª edição, 359-60, 1997.
- 5- CATALANO, C.; PAVONE, P.; LAGHI, A.; PANEBIANCO, V.; FRAIOLI, F.; PEDICONI, F.; NAPOLI, A.; PASSARIELLO, R. Localization of pancreatic insulinomas with MR imaging at 0.5 T. **Acta Radiol**, 40 (6):644-8, 1999.
- 6- ANDERSON, M.A.; CARPENTER, S.; THOMPSON, N.W.; NOSTRANT, T.T.; ELTA, G.H.; SCHEIMAN, J.M. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. **Am J Gastroenterol**, 95 (9):2271-7, 2000.
- 7- BERENDS, F.J.; CUESTA, M.A.; KAZEMIER, G.; VAN EIJCK, C.H.; DE HERDER, W.W.; VAN MUISWINKEL, J.M.; BRUINING, H.A.; BONJER, H.J. Laparoscopic detection and resection of insulinomas. **Surgery** 128 (3):386-91, 2000.
- 8- HAYASHI, Y.; MASUDA, H.; EIZAWA, T.; YAMANAKA, T.; NAKA, M. Usefulness of the combination of pre- and intraoperative selective intraarterial calcium injection to detect residual insulinomas. **Intern Med**, 40 (1):48-51, 2001.
- 9- BOTTGER, T. Surgical treatment and outcome in insulinoma. **Zentralbl Chir**, 126 (4):273-8, 2001.
- 10- HIRAMOTO, J.S.; FELDSTEIN, V.A.; LABERGE, J.M.; NORTON, J.A. Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas. **Arch Surg**, 136 (9):1020-5, 2001.
- 11- CHATZIIIOANNOU, A.; KEHAGIAS, D.; MOURIKIS, D.; ANTONIOU, A.; LIMOURIS, G.; KAPONIS, A.; KAVATZAS, N.; TSELENI, S.; VLACHOS L. Imaging and localization of pancreatic insulinomas. **Clin Imaging**, 24 (4):275-83, 2001.
- 12- CHIRLETTI, P.; CARONNA, R.; TAMBURRANO, G.; MELLOZZI, M.; BONIFACINO, A.; CATALANO, C.; SAMMARTINO, P.; STIPA, V. Topographic diagnosis and surgical treatment of insulinoma. **Chir Ital**, 52 (1):11-6, 2000.
- 13- AZIMUDDIN, K.; CHAMBERLAIN, R.S. The surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. **Surg Clin North Am**, 81 (3):511-25, 2001.
- 14- SATO, M.; KIHARA, M.; NISHITANI, A.; MURAO, K.; KOBAYASHI, S.; MIYAUCHI, A.; TAKAHARA, J. Large and asymptomatic pancreatic islet cell tumor in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. **Endocrine**, 13 (3): 263-6, 2000.

# TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA

## ANEMIA PERNICIOSA: ENTENDENDO UMA PATOLOGIA ASSOCIADA ÀS DOENÇAS ENDOCRINOLÓGICAS AUTO-IMUNES

ANDERSON BERNECK<sup>1</sup>

ANELIZA FERNANDES<sup>2</sup>

Palavras Chave: Palavras Chave: anemia perniciosa, deficiência de vitamina B12, gastrite atrófica

Key Word: Pernicious anemia, vitamin B12 deficiency, atrophic gastritis

### Resumo

Anemia Perniciosa é a causa mais frequente de deficiência de vitamina B12. As manifestações clínicas aparecem tardiamente, apresentando-se como uma anemia macrocítica, gastrite atrófica e neurite periférica, podendo evoluir para morte neuronal se não tratado adequadamente. Sendo assim, é necessário um aprendizado sobre a fisiopatologia da doença, bem como o reconhecimento dos sinais e sintomas e a realização do diagnóstico, além de noções de tratamento.

### Abstract

Pernicious anemia is the most common cause of vitamin B12 deficiency. The clinical presentation is macrocytic anemia, atrophic gastritis and peripheral neuritis. It may lead to neuronal death. For this reason, it is necessary to learn about its physiopathology, clinical presentation to lead to accurate diagnosis and how to best treat it.

### Considerações gerais

Toda a vitamina B12 provém da dieta, e está presente em todo alimento de origem animal. Aproximadamente 5 µg é absorvida na dieta diariamente. Após ter sido ingerida, a vitamina B12 torna-se, ligada a um fator intrínseco, uma proteína secretada pelas células parietais gástricas<sup>10</sup>. Outras proteínas de ligação com as cobalaminas (denominado fator R), competem com o fator intrínseco pela vitamina B12. A vitamina B12, ligada ao fator R, não pode ser absorvida. Este complexo vitamina B12- fator intrínseco caminha através do intestino e é absorvido no íleo terminal por receptores específicos. É então transportado pelo plasma e depositado no fígado. Três proteínas transportadoras no plasma já foram identificadas. As transcobalaminas I e III (diferindo apenas na estrutura do carboidrato) são secretadas pelos leucócitos. Embora aproximadamente 90% da vitamina B12 plasmática circule ligada a estas proteínas, somente a transcobalamina II é capaz de transportar vitamina B12 para as células<sup>8</sup>. O fígado contém 2000 a 5000 µg de vitamina B12 armazenada. Uma vez que as perdas diárias são de 3 a 5 µg, o organismo tem estoque suficiente de vitamina B12, de forma que a deficiência se desenvolve após 3 anos ou mais, após cessado a sua absorção<sup>10</sup>.

Uma vez que a vitamina B12 está presente em todos os alimentos de origem animal, sua deficiência alimentar é extremamente rara e é observada apenas entre os vegetarianos exclusivos que evitam todos os derivados do leite, carne e peixes<sup>1</sup>. Cirurgia abdominal pode levar a uma deficiência de vitamina B12 por vários motivos. A gastrectomia eliminaria o local de produção do fator intrínseco, a síndrome da alça cega causaria competição pela vitamina B12 devido à proliferação bacteriana na luz intestinal, e a ressecção do íleo eliminaria o local de absorção da vitamina B12. Causas raras de deficiência de vitamina B12 incluem: a teníase do peixe *Diphyllobothium latum*, na qual o parasita utiliza a

vitamina da luz intestinal, insuficiência pancreática e doença de Crohn. Porém a causa mais comum de deficiência de vitamina B12 é aquela associada com a anemia perniciosa<sup>12</sup>.

### Introdução

A anemia perniciosa é a causa mais frequente de deficiência de vitamina B12. O termo "anemia perniciosa" aplica-se apenas na condição associada à gastrite crônica atrófica. Em uma população, 1,9% das pessoas com mais de 60 anos possuem anemia perniciosa não diagnosticada. Estudos anteriores sugeriam que a anemia perniciosa era restrito aos países norte europeu. Porém, relatos subseqüentes, demonstraram a doença em negros e latino-americanos. Apesar da doença ser silenciosa até os estágios finais, a lesão gástrica pode ser descoberta muitos anos antes do desenvolvimento da anemia<sup>1,10,13</sup>.

A anemia perniciosa foi inicialmente descoberta por Thomas Addison em 1849. Posteriormente associada com o estômago por Austin Flint em 1860 e denominada "anemia perniciosa". O sucesso do tratamento da anemia com fígado cozido sugeria que a doença era causada pela perda do fator extrínseco que era encontrado no fígado (posteriormente identificado como vitamina B12) e do fator intrínseco no suco gástrico. Apesar da denominação, perniciosa (permanente), atualmente, sabe-se que ela é controlada através do tratamento com vitamina B12. A descoberta de um inibidor sérico do fator intrínseco e a presença de auto-anticorpos contra as células parietais levou a explicação imunológica da gastrite causada pela anemia<sup>1</sup>.

### Achados patológicos<sup>2,3,8</sup>

Existem 3 regiões do estômago: o fundo e o corpo, os quais ambos contêm células parietais gástricas secretoras de ácido e células zimogênicas secretantes de pepsinogênio e o antro o qual contém células produtoras de gastrina. A atrofia gástrica crônica é reconhecida macroscopicamente pela perda das dobras e afinamento da mucosa gástrica. Pode ser classificada em 2 tipos de acordo com o acometimento do antro ou não:

#### Tipo A:

- Gastrite envolve o fundo e o corpo, não atingindo o antro.
- Anticorpos contra células parietais e fator intrínseco
- Baixas concentrações séricas de pepsinogênio
- Acloridria
- Hipergastrinemia e carcinoma gástrico
- Deficiência de vitamina B12 levando à anemia megaloblástica

#### Tipo B:

- Envolvimento do antro, com acometimento tanto do fundo quanto do corpo do estômago.
- Associação com a infecção do H. pylori
- Hipogastrinemia

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

2- Médica do Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - HUEC

e-mail: aberneck@hotmail.com



## Achados na Biópsia Gástrica

A biópsia gástrica de pacientes com anemia perniciosa demonstra a presença de infiltrado celular mononuclear na submucosa estendendo-se até a lâmina própria entre as glândulas gástricas. O infiltrado celular inclui células plasmáticas, células T e células não T (provavelmente do tipo B). O infiltrado de células plasmáticas contém auto-anticorpos contra célula parietal e fator intrínseco. O infiltrado celular para a mucosa é acompanhada de mudanças degenerativas nas células parietais e células zimogênicas. No estabelecimento completo da lesão, observa-se uma redução do número de glândulas gástricas, com desaparecimento das células parietais e zimogênicas que são substituídas por células que contêm muco, resultando em metaplasia intestinal<sup>8,10</sup>.

## História natural

A progressão da gastrite atrófica crônica tipo A para a atrofia gástrica e anemia clínica ocorre em aproximadamente 20 a 30 anos. A presença sérica de auto-anticorpos anticélulas parietais é preditivo de gastrite auto-imune. A lesão patológica e a anemia podem ser reversíveis pelo tratamento com corticosteróide ou azatioprina. Esta observação sugere que células precursoras presentes no estômago podem se diferenciar em células parietais e zimogênicas se a destruição auto-imune for controlada. Este conceito é sustentado por estudos em ratos com gastrite auto-imune<sup>6,7</sup>.

## Imunopatogênese da gastrite

O processo patológico associado à gastrite tipo A parece estar diretamente relacionada com as células parietais gástricas. A lesão patológica está restrita às células contidas no fundo e no corpo do estômago. O principal mecanismo na patogênese na gastrite do tipo A é a demonstração que H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase gástrica é o antígeno reconhecido pelo anticorpo das células parietais. Esta enzima contém uma subunidade alfa que é fosforilada durante as reações cíclicas. A H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase é responsável pela secreção do íon hidrogênio pelas células parietais na troca com o íon potássio. Esta enzima é a principal proteína da membrana secretória canalicular da célula parietal. Auto-anticorpos contra células parietais se ligam tanto na 100kd catalítica (alfa) subunidade como na glicoproteína 60-90 kd (beta) subunidade da H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase gástrica. A descrição de auto-anticorpos que se ligam aos receptores da gastrina não foram confirmados. Estudos em ratos sugerem que a lesão da gastrite auto-imune inicia-se pela célula T CD4 que reconhece a subunidade beta da H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase<sup>2</sup>.

Doença auto-imune órgão específica, incluindo gastrite, desenvolve-se em ratos suscetíveis, pós timentomia neonatal. Gastrite também se desenvolve em ratos neonatais tratados com ciclosporina e ratos adultos após timentomia combinada com irradiação. Esta gastrite como aquela da anemia perniciosa, é caracterizada por infiltrado da submucosa por células mononucleares que se estendem para a lâmina própria entre as glândulas gástricas com perda das células parietais e zimogênicas. As células mononucleares nas lesões iniciais são predominantemente macrófagos e CD4, que produzem citocinas<sup>11</sup>. As células T CD4 que reagem com H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase estão presentes nos linfonodos gástricos regionais destes ratos<sup>4,5,12</sup>.

Células T CD4 parecem ser importantes na patogênese da gastrite, uma vez que transferência desta célula para ratos saudáveis resulta em gastrite e presença de auto-anticorpo contra H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase. O CD8 parece não

desenvolver função na gênese da gastrite. A gastrite auto-imune ocorre apenas quando o CD4 é transferido para ratos imunocomprometidos, sugerindo que células T patogênicas evoluem apenas em estado linfopênico, como na irradiação, timentomia e uso de drogas imunossupressoras. O mecanismo pelo qual a célula T leva a gastrite é desconhecido<sup>12</sup>.

## Mecanismo de malabsorção da vitamina B12<sup>3,5</sup>

O fator intrínseco é uma glicoproteína de 60 kd produzida pelas células parietais gástricas que se liga avidamente com a vitamina B12 da dieta. O complexo vitamina B12 - fator intrínseco é carreado até o íleo terminal onde é absorvido após se ligar aos receptores na membrana luminal da célula ileal. A malabsorção de vitamina B12 em pacientes com anemia perniciosa é decorrente da deficiência de fator intrínseco.

Dois mecanismos estão envolvidos:

1-Destruição progressiva e eventual perda de células parietais da mucosa gástrica o que leva à falência na produção de fator intrínseco.

2-Auto-anticorpos que se ligam ao fator intrínseco impedindo a formação do complexo vitamina B12 - fator intrínseco.

## Fatores genéticos predisponentes<sup>1,2,3</sup>

A predisposição genética da anemia perniciosa é sugerida pela alta incidência da doença em uma família. Aproximadamente 20% dos parentes de primeiro grau de um paciente com anemia perniciosa terão a doença, principalmente as mulheres. Em contraste com outras doenças auto-imunes, existem poucas evidências da associação entre anemia perniciosa e o complexo maior de histocompatibilidade.

## Associação com outras doenças auto-imunes<sup>11,13</sup>

Anemia perniciosa pode estar associada a outras endocrinopatias auto-imunes. Estas doenças incluem tireoidite auto-imune, diabetes mellitus insulino dependente, doença de Addison, falência ovariana primária, doença de Graves, vitiligo e miastenia gravis.

## Manifestações clínicas<sup>1, 2,3,8,9,13</sup>

Anemia: A progressão da anemia perniciosa é lenta. A média de idade do diagnóstico é 60 anos. As mulheres são levemente mais afetadas que os homens. A queixa inicial é de sintomas de anemia. Pacientes assintomáticos podem ser identificados com uma investigação hematológica de rotina.

Manifestação gastrointestinal: A deficiência de vitamina B12 resulta em várias anormalidades do trato digestivo. A língua torna-se lisa e vermelha decorrente da glossite atrófica. Megaloblastose das células epiteliais do intestino resulta em diarreia e malabsorção.

Complicações neurológicas: A deficiência de vitamina B12 pode causar neurite periférica e lesão na coluna lateral e posterior da medula espinhal. A lesão progride de desmielinização à degeneração axonal e morte neuronal. Esta séria complicação pode não ser reversível com tratamento de reposição de vitamina B12. A principal manifestação de neuropatia periférica é a parestesia. A manifestação da lesão da medula espinhal é uma mistura de sinais da lesão da coluna posterior (perda da vibração, senso de posição e ataxia sensorial com sinal de Romberg

positivo) e aqueles da lesão da coluna lateral (espasticidade, resposta plantar extensora). Manifestações cerebrais vão desde alterações da personalidade a perda de memória e psicose franca.

Complicações gástricas: A metaplasia intestinal é um fator de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma. Acloridria e crescimento excessivo de bactérias contribuem para a formação de nitosaminas carcinogênicas. Estudos populacionais demonstraram um risco aumentado de carcinoma gástrico e tumores carcinóides gástricos em pacientes com anemia perniciosa. Os tumores carcinóides provavelmente decorrem da hipergastrinemia. Esta evolução da hiperplasia a metaplasia tem sido atribuída a ação trófica da gastrina. Em um recente estudo sueco, o risco de carcinoma gástrico, aumentou em três vezes e o de tumores carcinóide em treze vezes nos pacientes com anemia perniciosa. A prevalência de carcinoma gástrico em pacientes com anemia perniciosa é de 1 a 3 %, e sendo que 2 % dos pacientes com carcinoma gástrico tem anemia perniciosa

### **Anemia perniciosa e imunodeficiência**<sup>6,7</sup>

Anemia perniciosa associada com baixos níveis séricos de imunoglobulinas ou deficiência seletiva de IgA deve ser distinguida da anemia perniciosa clássica. Ocorre em pacientes jovens e possui características da gastrite tipo B.

### **Diagnóstico laboratorial**<sup>1,13</sup>

O exame de sangue periférico revela macrocitose com leucócitos polimorfonucleares hipersegmentados, anemia, leucopenia, e trombocitopenia ou pancitopenia. O exame da medula óssea revela megaloblastos e precursores mielóides (metamielócitos gigantes). O exame da medula óssea não está indicado se o diagnóstico é inequívoco. A deficiência de vitamina B12 como causa de anemia megaloblástica é estabelecida pelos baixos níveis séricos da vitamina B12 (normal de 150 a 350 pg/ml) e concentração normal de folato.

O teste de Schilling irá confirmar a deficiência de vitamina B12 como resultado da malabsorção intestinal decorrente da deficiência de fator intrínseco. Inicialmente uma dose alta de vitamina B12 é administrada para saturar as proteínas transportadoras do plasma. Vitamina B12 marcada radiativamente é administrada por via oral, efetuando-se uma coleta de urina de 24 horas para determinar quanto de vitamina B12 é absorvido e subsequentemente excretada. Normalmente, mais de 7 % de uma dose administrada está presente na urina; a maioria dos pacientes com absorção prejudicada terá menos que 3 % da dose presente na urina. O segundo estágio do teste de Schilling é administrar vitamina B12 marcada radiativamente juntamente com fator intrínseco. Se a anemia perniciosa for a causa da deficiência de vitamina B12, o uso combinado desta vitamina e fator intrínseco deve corrigir a absorção anormal.

Um teste simples para diagnóstico de anemia perniciosa é a dosagem sérica de halotranscobalamina II, uma proteína circulante que libera a vitamina B12 para a célula. Em pacientes com deficiência de vitamina B12 a concentração sérica de halotranscobalamina II cai antes dos níveis de vitamina B12.

### **Estudos sorológicos**<sup>6,7,10,13</sup>

Anticorpos séricos contra células parietais gástricas podem ser detectados pela imunofluorescência indireta. Podem ser detectados em 90% dos pacientes com anemia perniciosa. As explicações para os

10% soronegativos dos pacientes com anemia perniciosa incluem: diagnóstico incorreto, completa ligação dos anticorpos com o antígeno de forma que nenhum circulante possa ser encontrado, desaparecimento dos anticorpos por ausência do antígeno e falência na produção de anticorpos.

### **Biópsia gástrica, acloridria e concentração de pepsinogênio sérico**<sup>8,9</sup>

A presença de gastrite atrófica crônica tipo A pode ser confirmada pela biópsia gástrica. Acloridria é o resultado direto da perda das células gástricas parietais e representa o diagnóstico de anemia perniciosa uma vez que é a única lesão gástrica que resulta em total acloridria. A hipergastrinemia é o resultado do antro poupado e estimulação de células G produtoras de gastrina decorrente da acloridria. Os baixos níveis de pepsinogênio são o resultado da destruição primária das células.

### **Tratamento**<sup>13</sup>:

Pacientes com anemia perniciosa geralmente requerem terapia parenteral. Injeções intramusculares de 100 µg de hidroxicoalamina. São administradas geralmente todos os dias da primeira semana, semanalmente no primeiro mês, e então uma vez por mês, indefinidamente.

A anemia perniciosa é uma doença que persiste pelo resto da vida e se o paciente descontinuar sua terapia mensal, a deficiência vitamínica recorrerá. A cobalamina oral em altas doses (1000 µg/ dia) pode substituir a terapia parenteral, mas precisa ser diária e contínua. Esta recomendação é baseada na observação que aproximadamente 1 % da vitamina B12 é absorvida pela ação de massa na ausência de fator intrínseco. Os pacientes respondem ao tratamento com uma melhora imediata na sensação de bem estar. Uma reticulocitose inicial ocorre em 5 a 7 dias e o quadro hematológico se normaliza em 2 meses. Os sinais e sintomas do sistema nervoso central são reversíveis, se forem de curta duração (menos que 6 meses), mas podem ser permanentes, se o tratamento não for iniciado prontamente.

### **Conclusão**

Uma extensa associação de doenças autoimunes podem ocorrer em um mesmo paciente. Devido aos inúmeros sintomas relatados muitas vezes não estarem relacionados a uma única especialidade, algumas destas patologias podem passar despercebidas resultando em mau controle da doença autoimune com diminuição da quantidade e qualidade de vida de nosso paciente endocrinológico.

### **Referências Bibliográficas**

- 1- CARMEL, R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Intern Med*, 156: 1097-100, 1996.
- 2- CALLAGHAN, J.M.; ALDERUCCIO, F.; et al. Alfa and beta subunits of the gastric H+/ K + ATPase are concordantly targeted by parietal cell auto- antibodies associated with autoimmune gastritis. *Autoimmunity*, 16 : 289-95, 1993.
- 3- PETTITT, J.M.; VAN DRIEL, I.R.; TOH, B-H.; GLESSON, P.A. From coiled tubules to a secretory canaliculus: a new model for membrane transformation and acid secretion by gastric parietal cell. *Trend Cell Biol*, 6 : 49-53, 1996.
- 4- De AIZPURUA, H.J.; COSGROVE, L.J.; UNGAR, B.; TOH, B-H. Autoantibodies cytotoxic to gastric parietal cell in serum of patient with pernicious anemia. *N Engl J Méd*, 309 :625-9, 1983.



- 5- BURMAN, P.; MARDH, S.; NORBERG, L.; KARLSSON, F.A. Parietal cell antibodies in pernicious anemia inhibit H+K+ adenosine triphosphatase, the proton pump of the stomach. **Gastroenterology**, 96:1434-8, 1989.
- 6- KOJIMA, A.; PREHN, R.T. Genetic susceptibility to post thymectomy autoimmune disease in mice. **Immunogenetics**, 14: 15-27, 1981.
- 7- WHITTINGHAM, S.; MACKAY, I.R.; TAIT, B.D. P Immunogenetics of pernicious anemia. In: Farid NR, ed. **Immunogenetics of autoimmune disease**. London: CRC Press, 215-38, 1991.
- 8- WHITTINGHAM, S.; MACKAY, I.R. Pernicious anemia and gastric atrophy. In: Rose NR, Mackay IR, eds. **The autoimmune disease**. Orlando, Fla: Academic Press, 243-66, 1985.
- 9- SJOBLUM, S.M.; SIPPONEN, P.; JARVINEN, H. Gastroscopic follow up of pernicious anemia patients. **Gut**, 34:28-32, 1993.
- 10- KATZ, M.; LEE, S.K.; COOPER, B.A. Vitamin B12 malabsorption due to a biologically inert intrinsic factor. **N Engl J Med**, 287:425-9, 1972.
- 11- BARDHAN, K.D.; HALL, J.R.; SPRAY, G.H.; CALLENDER, S.T.E. Blocking and binding autoantibody to intrinsic factor. **Lancet**, 1:62-4, 1968.
- 12- WATERS, H.M.; DAWSON, D.W.; HOWARTH, J.E.; GEARY, C.G. High incidence of type II autoantibodies in pernicious anemia. **J Clin Pathol**, 46:45-7, 1993.
- 13- FRANKLIN, H.; EPSTEIN, M.D. Mechanism of disease Pernicious Anemia. **N Engl J Med**, 337 (20):1441-48, 1997.

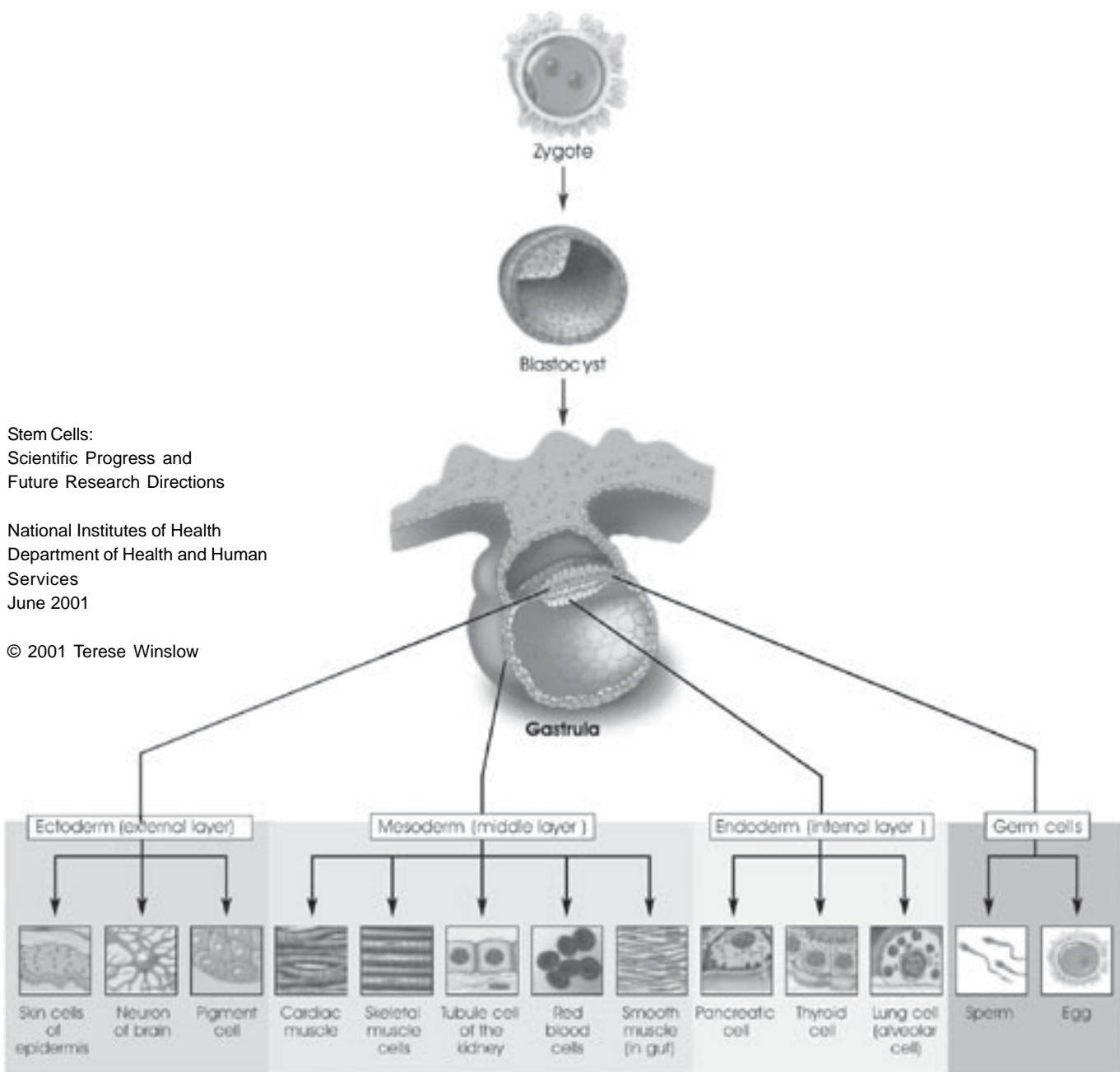


Figure 1.1. Differentiation of Human Tissues.

# TÓPICOS EM CLÍNICA MÉDICA - ARTIGO ORIGINAL

## PREVALÊNCIA DE FENÔMENOS ALÉRGICOS EM PORTADORES DE FIBROMIALGIA

FERNANDA GUIDOLIN<sup>2</sup>  
ANDERSON BERNECK<sup>2</sup>  
ÂNGELA BAER DE LARA<sup>2</sup>  
CARLOS E MAGRO<sup>3</sup>  
THELMA L SKARE<sup>1</sup>

Palavras chave: fibromialgia, alergia, prevalência  
Key words: fibromyalgia, allergy, prevalence.

### Resumo

Este estudo tem por objetivo estudar a prevalência de fenômenos alérgicos em portadores de fibromialgia (FM). Foram analisados 20 portadores de FM com história de fenômenos alérgicos, dosagem de IgE e de eosinófilos. Encontrou-se que 15 (75%) tinham história de algum processo alérgico: 8 com alergia do tipo respiratório (asma ou rinite); 4 com alergia cutânea desencadeada por alimentos; 1 com eczema e 7 com história de alergia a medicamentos. Destes, pelo menos 4 pacientes tinham duas manifestações clínicas de alergia. Metade (50%) tinha aumento de IgE sérica e 3 (15%) tinham eosinofilia. A prevalência observada foi maior do que a da população não portadora de FM para a qual existe 10% de asma, 20% de rinite alérgica e 0,1 a 1% de alergia a medicamentos.

### Abstract

The aim of this study was to verify the prevalence of allergies in patients with fibromyalgia (FM). We studied 20 patients with FM and examined them for history of allergies, IgE and eosinophil count. We found that 15 of the 20 (75%) had a history of allergies: 8 of which had respiratory allergies (asthma or allergic rhinitis), 4 with food allergies, 1 with eczema and 7 with drug allergies. Four patients had had at least 2 allergic manifestations. Half of them (50%) had elevated IgE and 3 (15%) had eosinophilia. The prevalence of allergies found was higher than in non-FM patients in which only 10% have asthma, 20% have allergic rhinitis and 0,1 to 1% are allergic to drugs.

### Introdução

A fibromialgia (FM) é uma doença reumática mal compreendida. Sabe-se que a mesma cursa com fenômenos dolorosos difusos e intensos, fadiga, presença de pontos sensíveis ao toque e distúrbios do sono. Além disso, seus portadores têm uma maior tendência para apresentar um conjunto de outras patologias associadas como depressão, enxaqueca, cólon irritável, dor pélvica crônica e dor no peito de origem não cardíaca<sup>1</sup>.

Acredita-se que no processo fisiopatológico da fibromialgia exista uma desregulação do sistema neuro-endócrino-hormonal<sup>1</sup>. Estes pacientes parecem apresentar níveis mais baixos de serotonina assim como uma disfunção no eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, embora não se consiga estabelecer uma relação causa-efeito<sup>1</sup>.

O tratamento desta patologia é feito com antidepressivos tricíclicos, treinamento aeróbico e analgésicos, mas a resistência a qualquer forma de terapia é muito comum<sup>1</sup>. É esta resistência ao tratamento que expõe os portadores de fibromialgia a uma grande quantidade de medicamentos, introduzidos, na esperança de conseguir alívio para os seus sintomas.

A observação da experiência diária no tratamento da fibromialgia aponta para o fato de que tais pacientes parecem ter uma tendência para apresentar reações alérgicas frequentes, principalmente na forma de erupções cutâneas. Por outro lado, já tem sido observado que pacientes alérgicos, sensíveis a odores e, principalmente os com a chamada síndrome de sensibilidade a múltiplos agentes químicos desenvolvem sintomas muito semelhantes aos da fibromialgia<sup>2</sup>, estabelecendo um vínculo sintomático entre estas duas situações.

Este trabalho tem por finalidade estudar a prevalência de alergias em portadores de fibromialgia em nossa população.

### Casuística e Método

Foram estudados 20 pacientes portadores de fibromialgia pelos critérios do "American College of Rheumatology" (tabela 1). Após consentimento, os mesmos foram submetidos a questionários para verificação de história clínica de alergia, sendo interrogados para a existência de erupções cutâneas desencadeadas por medicamentos e por alimentos, rinite e asma. A seguir foram obtidas amostras para dosagem de IgE e leucograma. A amostra constituía-se de pacientes entre 35 a 70 anos (mediana de 49 anos) sendo 19 do sexo feminino e 1 do sexo masculino.

#### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA FIBROMIALGIA<sup>3</sup>

1. História de dor generalizada – uma dor é considerada generalizada quando envolve lado direito e esquerdo do corpo, acima e abaixo da cintura. Além disto, dor em esqueleto axial deve estar presente. Dor generalizada deve estar presente por pelo menos 3 meses.
2. Dor em 11 dos 18 pontos do mapa de pontos de sensibilidade à palpção digital:
  - inserção do músculo suboccipital bilateralmente;
  - Intertransverso C5-C7 bilateralmente;
  - ponto médio do bordo superior do trapézio bilateralmente;
  - origem do supra espinhoso perto do bordo medial da escápula bilateralmente;
  - segunda junção costo costal bilateralmente;
  - epicôndilos laterais bilateralmente;
  - quadrante externo das nádegas na prega anterior do músculo glúteo bilateralmente;
  - grande trocânter bilateralmente;
  - coxim gordurosos mediais bilateralmente na linha articular do joelho.

### Resultados

Dos 20 pacientes, 15 (ou 75%) tinham história de algum processo alérgico, apenas 3 (ou 15%) tinham eosinofilia. Entretanto, 10 pacientes ou 50% tinham IgE aumentada.

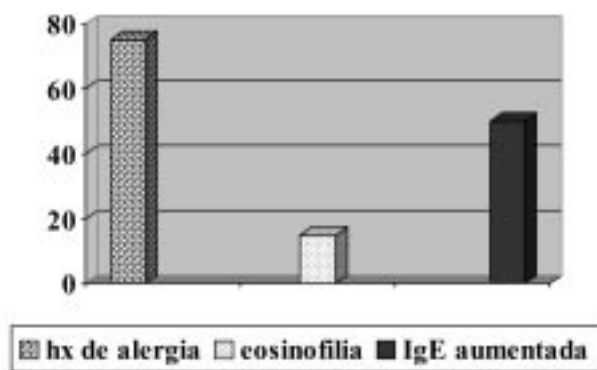
1. Professora Assistente de Reumatologia FEPAR.

2. R2 de Clínica Médica Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

3. R1 de Reumatologia -Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

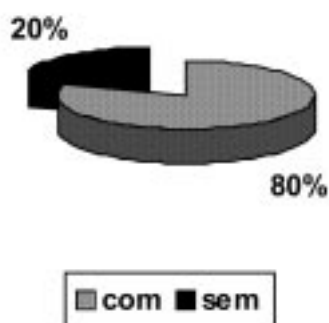
e-mail: tskare@onda.com.br

### Prevalência de fenômenos alérgicos em portadores de FM (em %)



Considerando-se os pacientes com pelo menos 1 dos comemorativos para alergia (história, eosinofilia ou aumento de IgE) encontrou-se que 16 pacientes ou 80% tinham um destes dados positivos

### Prevalência de pelo menos um dado para alergia na população estudada.



Existiam 3 pacientes com aumento de IgE sem história de alergia clínica. Dos pacientes com história de alergia: 8 (40%) tinham história de alergia do tipo respiratório (rinite ou asma), 4 (20%) tinham história de alergia cutânea desencadeada por alimentos, 1 (5%) tinha eczema e 7 (35%) tinham história de alergia cutânea a medicamentos. Destes, 4 (20%) tinham pelo menos dois tipos de manifestações clínicas alérgicas.

### Discussão

A população presentemente estudada mostrou um alto índice de alergia. Comparando-se com dados da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia, a prevalência de fenômenos alérgicos do tipo respiratório na população brasileira está em torno 10% para asma e 20% de rinite na população em geral<sup>4</sup>. No que se refere a alergias desencadeadas por medicamentos, uma estimativa mundial mostra que esta gira em torno de 0,1 a 1%<sup>5</sup>.

A alta prevalência de rinite alérgica em pacientes com FM e Síndrome da Fadiga Crônica foi comprovada por Baraniuk e cols que estudaram o muco nasal nestes indivíduos e em controles normais, não encontrando diferenças em marcadores de permeabilidade vascular, tipo de secreção mucosa e degranulação de eosinófilos e neutrófilos. Isto aponta para um mesmo processo fisiopatológico subjacente para processos alérgicos em portadores e não portadores de FM<sup>6</sup>.

Uma possibilidade de ligação entre estas entidades foi desenvolvida por Meggs, 1995<sup>7</sup>. Segundo este autor, asma, urticárias, alergia induzidas por alimentos e fibromialgia são consideradas exemplos de doenças nas quais pode acontecer o chamado desvio neurogênico. Isto acontece quando a substância P e outros neuropeptídeos liberados de neurônios sensitivos provocam uma resposta inflamatória à distância do ponto de estímulo. Isto pode explicar não só a concomitância destas duas situações (fibromialgia e alergia), mas, talvez, porque a síndrome de sensibilidade a múltiplos químicos pode promover sintomas semelhantes aos da fibromialgia<sup>7,5</sup>.

A alta prevalência de alergia medicamentosa deve ser levada em conta ao se prescrever o tratamento de um portador de fibromialgia obrigando o médico atendente a uma cuidadosa anamnese neste sentido.

### Conclusão:

Maiores estudos seriam necessários para verificar se a ocorrência dos fenômenos alérgica piora os sintomas de uma fibromialgia pré-existente, porque se assim o for, evitar alergenicos pode se tornar uma das formas de tratamento desta patologia.

### Referências Bibliográficas:

- 1- CLAUW, D. Fibromyalgia and diffuse pain syndromes. In Klippel JH. **Primer on the Rheumatic Diseases**, 12<sup>nd</sup> Ed, Arthritis Foundation Atlanta, 188-193, 2001.
- 2- SLOTKOFF, A.T.; RADULOVIC, D.A.; CHEW, D.J. The relationship between fibromyalgia and multiple chemical sensitivity syndromes. **Scand J Rheumatol**; 26(5): 364-7, 1997.
- 3- WOLFE, F.; SMYTHE, H.A.; YUNUS et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of fibromyalgia. **Arthritis & Rheum.** 33:160-72 1990.
- 4- \_\_\_\_\_, Epidemiologia. In Pereira CAC, Naspitz C. **Consenso Brasileiro do Manejo de Asma**. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e de Alergia e Imunologia, p.11-13, 1999.
- 5- Rothschild H. (Eds) **Atualização terapêutica**, 20a Ed, Artes Médicas São Paulo, p.39-40, 2001.
- 6- BARANIUK, J.N.; CLAUW, D.; YUTA, A et al. Nasal secretion analysis in allergic rhinitis, cystic fibrosis and non allergic fibromyalgia/chronic fatigue syndrome subjects. **Am J Rhinol.** 12 (6): 435-40, 1998.
- 7- MEGGS, W.J. Neurogenic switching: a hypothesis for a mechanism for shifting the site of inflammation in allergy and chemical sensitivity. **Environ Health Perspect**; 103 (1): 54-6, 1995.

# EDUCAÇÃO EM DIABETES - ARTIGO ORIGINAL

## PROJETO DOCE®: RESULTADOS PRELIMINARES DE UM ESTUDO MULTICÊNTRICO EM EDUCAÇÃO CONTINUADA NO DIABETES – NÚCLEO CURITIBA (CT) CÉLULA MARINGÁ (M)

MIRNALUCI P. R. GAMA<sup>1</sup>; ANDRÉ F. PICCOLOMINI<sup>1</sup>; WILSON EIK FILHO<sup>2</sup>; EDNA DE JESUS BARBOSA<sup>1</sup>; GLEYNE BIAGINI<sup>1</sup>; ANA LÚCIA FEDALTO<sup>1</sup>; ADRIANA DE ARAÚJO<sup>1</sup>; MARIA AUGUSTA ZELLA<sup>1</sup>; MÍRIAN TAKAHASHI<sup>2</sup>; LUCIANE SAITO<sup>3</sup>; CRISTINA AKEMI SUGUIURA<sup>3</sup>; CINTHIA R. C. URCICHI<sup>3</sup>; PATRÍCIA P. ALVES<sup>3</sup>; MÁRCIA R. BOLCATO<sup>1</sup>; ÁLVARO N. OLENDZKI<sup>1</sup>; VIVIANE SAKATA<sup>4</sup>.

Palavras chave: Estudo DOCE, Educação em Diabetes, Hemoglobina Glicosilada  
Key words: DOCE study, Diabetes Education, Glycated Haemoglobin

### Resumo

**Objetivo:** Comparar dois grupos homogêneos de diabéticos quando submetidos ou não a uma educação continuada e controle intensivo do diabetes. **Desenho do DOCE:** Estudo randomizado multicêntrico, multidisciplinar com seguimento por 10 anos. Assentamento do DOCE: Clínica particular dos pesquisadores do DOCE e pacientes do ambulatório do Serviço de Endocrinologia & Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, (Núcleo Curitiba) pacientes de clínica particular dos pesquisadores de DOCE e do Instituto de Diabetes e Endocrinologia de Maringá (Célula Maringá). **Material e Métodos:** Pacientes (P) de CT e M seguidos pelos profissionais do estudo, com 3 a 4 visitas anuais em regime de 2 a 3 picadas/dia, foram convidados a participar do DOCE sendo os que recusaram inseridos no grupo controle (C). P (DOCE) usaram controle 4 glicemias/dia com insulinização conforme "cartão guia" e dieta com contagem de carboidratos. P (C) continuaram 2 a 3 picadas/dia mudadas em cada visita conforme necessidade com dieta padrão para diabetes. **Resultados:** O tempo de seguimento dos pacientes foram de 2 anos. O grupo DOCE era composto por 29 pacientes (15 mulheres e 14 homens), sendo o grupo controle composto por 27 pessoas (12 mulheres e 15 homens). A média de idade era de 36,7 and 34.3 anos respectivamente. A média de tempo de doença foi de 12,5 anos para ambos os grupos. No início do estudo, a media de HbA1C era de  $11.3 \pm 2.1$  % para o grupo DOCE e  $10.4 \pm 3.2$ % para o grupo C. A análise dos dados do núcleo de CT mostrou melhores resultados da HbA1C no grupo DOCE ( $8.9 \pm 2.0$ ) do que o controle ( $10.8 \pm 3.3$ ). Os resultados da célula M refletem a observação dos pacientes realizados num período de 6 meses. Os pacientes do grupo DOCE incluíam 10 pessoas (5mulheres e 5 homens) e o grupo controle 14, sendo 5 mulheres e 9 homens. A média de idade foi de 17,3 e 24,8 anos para grupo DOCE e controle respectivamente. A média do tempo de doença foi de 6.1 anos no grupo DOCE e 11.1 anos para o grupo controle. A média da HbA1C antes e após o início do estudo foi de  $10.7 \pm 2.1$  e  $9.5 \pm 2.0$  respectivamente para o grupo DOCE e para o grupo controle a média de HbA1C foi de  $11.1 \pm 5.0$  e  $10.3 \pm 2.3$ . **Conclusão:** O DOCE mostra que o controle intensivo e educação continuada leva à compensação da doença. No grupo M não foi encontrada significância estatística devido ao curto tempo de seguimento e o número ainda pequeno de P, no entanto, houve uma variação de - 0.8 a - 1.1% na hemoglobina glicosilada no DOCE em relação ao controle.

### Abstract

**Objective:** To compare two similar diabetic groups when submitted or not to an intensive treatment and continued education in a 10 year multidisciplinary and multicentric randomized study. DOCE's Setting: Private (DOCE's Researchers Clinics in Curitiba (nucleo) and Maringá (cell) and Public Outpatient Clinics (Hospital Universitário Evangélico de Curitiba - Nucleus-) Material and Methods: Patients from Curitiba (CT) and Maringá (M), that have accepted the invitation (PD) have been being followed in a 3 to 4 appointments a year and on a 2 to 3 insulin shots a day. The ones who refused to participate are called the control group (PC). PD manages the insulinization based on a plastic pocket guide that demands four capillary glycemic tests a day and follows a carbohydrate counting Brazilian meal plan. PC has been kept on a regimen that consists in a 2 to 3 insulin shots a day, with doses that have been being adapted at each appointment, and a default meal plan. Results: Patients from CT have been followed for 2 years. The DOCE group was composed by 29 P [15 women (w) and 14 men (m)] and PC was composed by 27 P (12 w and 15 m). PD and PC mean age were 36,7 and 34.3 years respectively. Mean Time of the disease was 12,5 years for both groups. Mean HbA1C before and 2 years after the study was  $11.3 \pm 2.1$  % and  $10.4 \pm 3.2$ % respectively. CT nucleus' first analysis showed a better result of HbA1C ( $8.9 \pm 2.0$ ) than PC ( $10.8 \pm 3.3$ ). M cell results reflect a 6 month observational period. PD included 10 more patients (5w and 5 m) and the PC got 14 new ones (5w and 9 m). Mean age was 17,3 years and 24,8 years for PD and PC respectively. Diabetes Mean Time of disease was 6.1 and 11.1 years for PD and PC respectively. Mean HbA1C before and after they entered the study were  $10.7 \pm 2.1$  and  $9.5 \pm 2.0$  respectively for P and PC. PC mean HbA1C was  $11.1 \pm 5.0$  and  $10.3 \pm 2.3$  before and after the first observational period. Conclusion: DOCE shows that intensive control and continued education yield better results. HbA1c from Maringa's PD did not differ significantly because of the short observational period and the number of patients enrolled, but DOCE compared to PC got a HbA1C variation between -0.8 to - 1.1 %.

### Introdução

Educação e auto conhecimento são essenciais para o bom manejo do paciente diabético em uso de insulina. A Educação de diabéticos - em conjunto com a família - modifica o comportamento dos pacientes, aumenta a auto-estima, diminui o risco de hipoglicemia, diminui o medo do manuseio da insulina, das múltiplas picadas e do controle através de glicemias capilares. A Educação continuada traz conhecimentos sobre os hábitos dietéticos errôneos e a integração da doença dentro do dia-a-dia do diabético. A

1.Pesquisadores Estudo DOCE Núcleo Curitiba

2.Pesquisadores Estudo DOCE Célula Maringá

3.Residentes do Serviço de Endocrinologia & Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

4.Acadêmica pesquisadora do Estudo DOCE

grande maioria dos projetos de Educação propõe para o paciente diabético metas inatingíveis. E, isto cria frustrações por não poder cumprir o plano dietético e principalmente uma grande sensação de abandono quando os projetos terminam<sup>1</sup>.

Educar é um ato que necessita tempo e paciência! Faz-se necessário, por isso, uma equipe multidisciplinar e um período prolongado de acompanhamento dos pacientes, para se obter resultados de um projeto de controle e compensação de uma doença crônica, com perspectivas de cura ainda remotas. Não se deve almejar metas utópicas de controle, pois, mesmo o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), onde os pacientes foram monitorados intensivamente, somente 44% dos pacientes alcançaram a meta proposta pelo estudo que era HbA1c < 6.05%<sup>2</sup>.

Ao adaptarmos os pacientes a uma dieta baseada na contagem de carboidratos, há a necessidade do ajuste diário na quantidade de insulina antes das refeições. Para isso, necessita-se de extensa educação nutricional, além de adaptação das atividades físicas diárias ao plano dietético e de insulinização.

Muitas vezes para que se obtenha resultados positivos em relação à dieta, é necessário que esta seja adaptada aos costumes regionais do estudo. Infelizmente, vários guias dietéticos preconizados por sociedades de diabetes nacionais ou internacionais desprezam as preferências alimentares, culturais, familiares e religiosas<sup>3</sup> e não existem dados concretos recomendando a melhor dieta a ser seguida.

Acredita-se que para chegar à meta desejada é preciso que na criança haja a manutenção do crescimento e no adulto a abstenção de hábitos como o fumo e, em ambos, a redução da hipo- e hiperglicemia, redução dos riscos das complicações micro- e macroangiopáticas, manutenção do peso ideal, abolição do sedentarismo e principalmente, o bem estar do diabético na família e consigo mesmo<sup>3,5,23</sup>. O benefício do controle da terapia intensiva é observado em todos os diabéticos<sup>1,4</sup>, não importando idade, sexo ou duração da doença. Em relação à idade, a meta a ser alcançada em crianças pré-púberes é diferente da pós ou em puberdade, devido aos riscos de hipoglicemia e seus efeitos deletérios no sistema nervoso central, no entanto, também nesta idade, é necessário almejar-se alvos de controle<sup>1,2,12</sup>.

Este é um estudo preliminar de controle estrito do diabetes. As doses de insulina são modificadas pelo paciente e baseadas em um algoritmo personalizado e ajustado com base na contagem de carboidrato, sendo a dieta caracterizada conforme o hábito de cada paciente e conforme costumes regionais.

## **Pacientes e Método**

### **Participantes do DOCE**

Os participantes foram randomizados de consultórios particulares de pesquisadores do DOCE e do ambulatório do Serviço de Endocrinologia & Diabetes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (Núcleo Curitiba), e de consultórios particulares e do Instituto de Diabetes e Endocrinologia de Maringá (Célula Maringá), com uma periodicidade de 3 a 4 visitas anuais antes de participarem do estudo. Todos assinaram consentimento de conhecimento das metas do estudo (DOCE). Para os pacientes menores de 18 anos de idade, o consentimento foi dado por um dos responsáveis, assim como a frequência nas reuniões se fez sempre com um dos mesmos. O recrutamento foi feito no local de atendimento, sendo que os que recusavam, mas mantinham as visitas regulares, nos locais citados foram alocados como grupo controle (C). O treinamento dura 4 meses com reuniões com duração de 3

horas a cada 20 dias. No final do tempo previsto os grupos são reunidos em um grupo comum com reuniões a cada 30 - 40 dias. Cada grupo é composto de 12 a 20 pessoas, incluindo familiares. Todos assistem às reuniões que constam de uma aula médica explicativa sobre a doença, discussão e conhecimento dos alimentos, preenchimento de planos alimentares cerca de 4 a 6 planos a fim de individualizar-se a dieta. Todos têm sessões individualizadas ou em grupo com as psicólogas do DOCE, participam de exercícios de relaxamento, palestras com professor de educação física, a fim de conhecerem a importância do exercício físico na adequação das doses de insulina e na compensação da doença.

Foi assinado termo de compromisso tanto dos pacientes como dos profissionais a fim de que cada função fosse respeitada dentro do estudo. A frequência é obrigatória, sendo que toda falta às reuniões deve ter uma justificativa. Os pacientes portam um cartão de identificação para que em qualquer situação de emergência possam ser atendidos pelo serviço de diabetes do HUEC. Ao final de quatro meses, após vários inquéritos nutricionais e para ajuste das doses de insulina, os pacientes aprendem a manobrar o cartão de insulinização com entendimento a respeito da contagem de carboidrato. Foi aplicado no início e no fim, questionário que mede o impacto do diabetes na vida do diabético, o autoconhecimento e a educação<sup>24</sup>. Os profissionais do Estudo DOCE Curitiba - Maringá foram treinados para usar a mesma técnica, o mesmo material em forma de apostila, as mesmas regras de insulinização personalizada (cartão). Abriu-se um banco de dados comum às duas cidades.

### **Desenho do estudo**

O DOCE (Diabetes Objetivando Controle e Educação) é um estudo randomizado multicêntrico, multidisciplinar, aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) que pretende seguir educando e controlando seus pacientes por um prazo mínimo de 10 anos. Tempo previsto para a cura do diabetes.

### **Intenção do Projeto DOCE**

Todos os nossos pacientes fazem uso de insulina, ou por serem portadores de *diabetes mellitus* tipo 1 ou são portadores de diabetes tipo 2 com falência da célula beta. Na realidade não importa para o estudo a etiopatogenia do diabetes, já que a sua intenção é a compensação da doença e diminuição das manifestações crônicas. O estudo tem como principal meta a educação em uma doença crônica, levando ao diabético bem estar e adequação de vida dentro do seu meio ambiente.

Tanto os pacientes convidados para o DOCE como o C usavam um regime de 2 a 3 picadas dia de insulina, com controle em casa através de glicemias capilares pelo menos em jejum e ao deitar e, esporadicamente, antes de uma refeição principal. Na entrevista inicial era explicada a todos os pacientes a intenção do estudo, sendo que os que se recusavam a participar, continuaram no mesmo regime e passaram a ser o grupo C.

### **Resultados primários**

A principal finalidade do estudo está em investir no controle estrito do diabetes com realização de 4 picadas de insulina ao dia, guiadas por glicemia capilares e pelo cartão guia personalizado. O grupo C permaneceu no regime usual de insulina com adequação de doses feitas em cada visita médica, através do diário já conhecido pelo diabético. O sucesso da Educação foi avaliado pela redução da hemoglobina glicosilada. Como o estudo tem pouco tempo de duração, não podemos ainda medir o impacto do controle sobre as manifestações crônicas do diabetes.

A hemoglobina glicosilada foi mensurada pelo método de cromatografia líquida e dosada a cada 3 meses. Foi

Níveis de controle	Controle adequado	Inadequado
HbA1C %	<=7,2	> 7,5
Glicemia de jejum	90-120 mg	> 120 mg
Glicemia antes das refeições	Até 120 mg	> 140 mg
Pós-prandial	Até 140 mg	> 160 mg
Às 23 horas	Até 108 mg	<108 mg ≤ 140 m
3 horas	> 70 / <120 mg	<70 mg / >120 mg

Tabela 1: Metas do controle glicêmico

## PACIENTES

### Núcleo - Curitiba

	Tempo observação	Idade Média (anos)	Sexo	Tempo de doença	Média HbA1C Antes %	Média HbA1C Depois %ip	p
DOCE	2 anos	36,7	15F/14M	12,5	11,3± 2,1	8,9± 2,0	<0,000
Controle	2 anos	34,3	12F/15M	12,5	10,4± 3,2	10,8± 3,3	<0,6

### Núcleo - Maringá

	Tempo observação	Idade Média (anos)	Sexo	Tempo de doença	Média HbA1C Antes %	Média HbA1C Depois %ip	p
DOCE	6 meses	17,3	5F/5M	6,1	10,7± 2,1	9,5± 2,0	=0,8
Controle	6 meses	24,8	5F/9M	11,1	11,1± 5,0	10,3± 3,3	=0,2

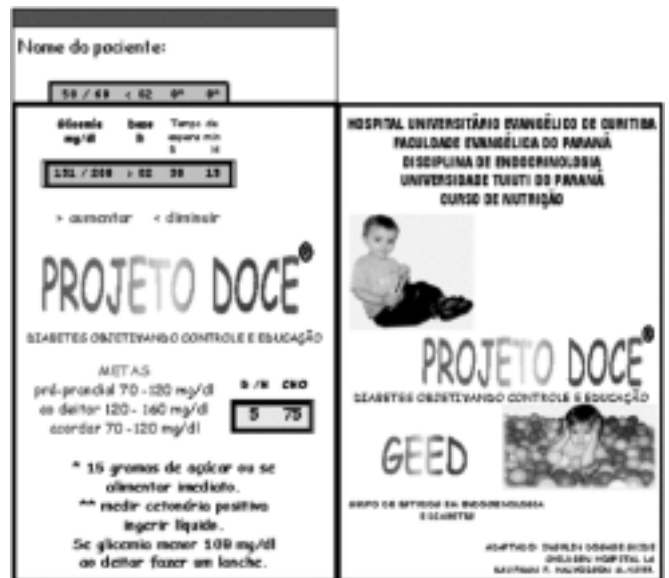
## Insulinização no grupo C

Todos os pacientes foram mantidos com, no mínimo, 2 aplicações de insulina NPH, diariamente, numa dose fixa (entre 7 a 7:30h e 22 a 23h), associando-se insulina regular ou lispro à dose matinal. Quando necessária, uma terceira dose de insulina regular ou lispro, fixa, foi acrescentada no almoço. Raramente os pacientes deste grupo aceitavam a quarta picada. A adequação da dose de insulina foi realizada exclusivamente pelo médico de cada paciente, de acordo com o seu perfil glicêmico. Recomendou-se dieta padrão para o diabetes. Usou-se um único grupo controle para as duas cidades procurando uma melhor homogeneização entre o DOCE e o C.

## Insulinização no grupo DOCE

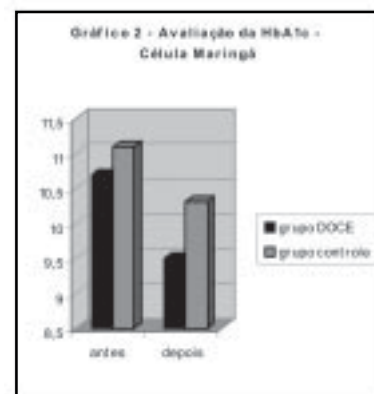
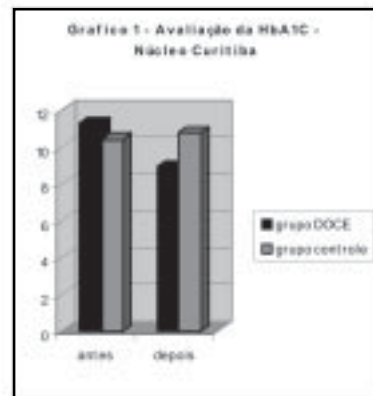
Neste grupo, os pacientes usaram um regime com 4 doses de insulina ao dia, conforme "cartão guia"<sup>24</sup> e dieta com contagem de carboidratos<sup>3</sup>. Foram submetidos ao esquema de insulinização com 2 bases fixas de NPH, a primeira entre 7 e 7:30 horas e a segunda entre 22 e 23 horas, podendo ou não estarem associadas a insulina regular ou lispro e, sendo, estas bases, somente modificadas em consulta médica. As demais doses foram realizadas antes das principais refeições (almoço e jantar) com insulina regular ou lispro, numa base fixa orientada pelo médico responsável e ajustada segundo o "cartão guia", pelo próprio paciente, através de glicemia capilar e de acordo com a contagem de carboidratos de sua refeição. Com esta contagem, 1 unidade de insulina era adicionada a cada 15 gramas de carboidratos à base de regular ou lispro, pré-estabelecida caso o paciente fizesse uso extra de carboidratos<sup>1,3</sup>. O algoritmo do cartão para glicemia capilar (sensibilidade à insulina) foi calculada de acordo com a regra do 1500 para a insulina regular e de 1800 para a lispro<sup>1,25</sup>.

Estas doses de insulina aplicadas antes das refeições respeitavam sempre o tempo de espera para alimentar-se (*lag time*) previsto pelo cartão<sup>24</sup>.



A automonitorização era obrigatória através de glicemias capilares. As glicemias eram feitas no primeiro mês, diariamente, em jejum, antes do almoço, 2 horas pós-prandial (quando solicitada), antes do jantar, às 23 horas e às 3 horas (quanto solicitada). Com a adaptação ao uso do cartão, diante de nossa realidade social, as glicemias foram realizadas nos pacientes com maior dificuldade econômica a cada 2 dias. Cetonúrias foram realizadas através de fitas reagentes sempre que glicemia capilar fosse maior que 300 mg/dl ou na vigência de vômitos, febre, hálito cetônico ou outras doenças<sup>24</sup>.

## RESULTADOS





### Núcleo - Curitiba

	Média HbA1C Antes (%)	Média HbA1C Depois (%)	p
DOCE	11.3 ± 2.1	8.9 ± 2.0	<0.000
Controle	10.4 ± 3.2	10.8 ± 3.3	<0,6

### Núcleo - Maringá

	Média HbA1C Antes (%)	Média HbA1C Depois (%)	p
DOCE	10.7 ± 2.1	9.5 ± 2.0	0,8
Controle	11.1 ± 5.0	10.3 ± 2.3	0,2

## DISCUSSÃO

É indiscutível a importância de estudos como o *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*<sup>2</sup> e o *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*<sup>4</sup>, ambos comprovando no diabetes tipo 1 e no diabetes tipo 2, respectivamente, que a auto monitorização é a chave para o controle de uma doença crônica que depende quase que exclusivamente do comportamento, do emocional e da alimentação do paciente<sup>6</sup>.

O DCCT foi um estudo multicêntrico de 10 anos subsidiado pelo *National Institute of Health of the United States*, envolvendo 29 centros nos USA e Canadá. Os 1441 pacientes foram divididos em dois grupos conforme a apresentação das manifestações crônicas. A meta, em ambos os grupos, foi retardar a incidência das complicações no grupo isento delas e diminuir a progressão das mesmas no grupo com complicações<sup>2,12,22</sup>. Ao analisarmos os resultados deste estudo, questionamos como seria possível atingir os resultados, as metas e, principalmente, qual a aplicabilidade na íntegra do estudo para nossos pacientes<sup>27</sup>.

O projeto DOCE é um estudo multicêntrico iniciado em julho de 2000 com um grupo modelo que durante 4 meses recebeu treinamento em relação ao conhecimento sobre regras de insulinização, avaliação psicológica e avaliação nutricional. Nestes meses, conhecemos as preferências alimentares de cada pessoa, através da realização de vários inquéritos nutricionais.

O tempo de treinamento foi estabelecido pela necessidade do grupo, pois, a análise alimentar baseia-se em um longo seguimento a fim de que possamos estabelecer regras individualizadas. Diante da experiência deste primeiro grupo decidimos estender o número de diabéticos e convidar novos colegas a participar do desafio.

Estabelecemos como meta a mesma seguida pelo estudo DAPHNE<sup>23</sup> (*Dose Adjustment for Normal Eating*). Não preconizamos a dieta livre para o diabetes em uso de insulina. No entanto, achamos que: "devemos levar o diabetes ao diabético e não o diabético ao diabetes"<sup>23</sup>. A partir disso, foi estabelecido que teríamos um desafio que só através de decisões conjuntas, poderia ser vencido. Criamos uma Força Tarefa dentro do DOCE formada pelos profissionais multidisciplinares de saúde<sup>9</sup>, pelos diabéticos e seus familiares.

Se Paciente - Família receberem treinamento conjunto, a atitude tomada pelo diabético é respeitada, fazendo com que o bem estar em seu meio ambiente contribua para a meta a ser atingida que evidentemente é o bom controle da doença<sup>8,9</sup>. A educação de ambos contribui para que as atitudes tomadas pelo paciente não acarrete, sensação de culpa, de piedade ou de acusações, atitudes freqüentes quando situações crônicas como hábitos errôneos de alimentação ocorrem e que devem ser reconhecidos, tratados e enfrentados sem culpa<sup>5,6</sup>.

### Meta a ser alcançada nos 10 anos do estudo DOCE<sup>16,17,18,19,20,21</sup>

- 1-Impedir a instalação das manifestações crônicas.
- 2-Impedir a progressão de complicações crônicas.

3-Alcançar bem estar e qualidade de vida.

4-Impedir hipoglicemias freqüentes, principalmente no grupo mais jovem e mais idoso.

5-Estabelecimento de parâmetros de controle para o nosso meio.

6-Dieta com base na contagem de carboidratos através de treinamento baseado no estudo de vários inquéritos nutricionais.

7-Trazer as metas dos estudos citados para o nosso diabético, que possuem hábitos alimentares e horários de refeições copiosas diferentes dos pacientes mostrados no DCCT.

8-Estabelecer a dieta com contagem de carboidrato personalizada e dentro de uma dieta tipicamente brasileira e, mais especificamente, da região sul.

9-Dar liberdade ao diabético de tomar decisões em relação à insulinização, ao se confrontar com situações como exercícios físicos ou com mudanças alimentares.

10-Certeza de que além de aumentar a longevidade, com o controle atingiremos bem estar e melhora da qualidade de vida.

Para que possamos impedir a instalação e a progressão das complicações diabéticas, é necessário um controle estrito das médias diárias das glicemias, levando a uma hemoglobina glicosilada o mais próximo da normalidade pré-estabelecida pelo DCCT e pelo UKPDS<sup>4,7,12</sup>.

Em nosso grupo, realmente, a meta de uma hemoglobina glicosilada < 7.2% passa a ser utópica. No entanto, nota-se a franca diminuição da mesma em relação ao grupo controle, tanto no grupo de Curitiba como no de Maringá. A redução da HbA1c, neste último, não teve significância estatística devido ao curto tempo de seguimento (6 meses).

Dentro dos problemas encontrados pelos profissionais, citamos a dificuldade em se conseguir assiduidade do grupo de adolescentes que constituiu a nossa **população problema** semelhante ao citado na literatura<sup>3,8,16</sup>. No grupo compreendido pelas crianças menores de 10 anos, o verdadeiro problema é constituído pelos pais com sua **auto culpa**, piedade e superproteção<sup>5,6,11</sup>.

O grupo composto de diabéticos mais velhos é o mais assíduo, o mais interessado e onde obtivemos os melhores resultados<sup>7,9,10,18</sup>. Estas informações foram obtidas por observação e ainda não podemos analisar os dados estatísticos por ser uma amostra muito pequena.

As hipoglicemias foram raras devido ao treinamento e pela monitorização frequente. Os pacientes sabiam o que fazer diante de sintomas hipoglicêmicos e atitudes como o uso de uma colher de sopa de açúcar ou um copo de Coca-Cola® normal foram tomadas (elevam de 30 a 50 mg a glicemia)<sup>2,14,21,25</sup>. Eles entenderam que nesta situação não se deve comer alimentos ricos em gordura devido a demora para absorção destes. Cuidados foram tomados com relação à glicemia das 23 horas, caso estivesse < 108 mg/dl, o paciente deveria comer uma porção dupla da quota calórica pré-estabelecida em seu plano alimentar. O uso de carboidrato de absorção lenta também foi preconizado em todas as situações em que a glicemia estivesse menor que 140 mg/dl neste horário. Como em todo regime de hiperinsulinização houve um ganho de peso que quando analisado no contexto de todos os pacientes foi desprezível<sup>22</sup>.

Em relação à auto monitorização, a grande dificuldade encontrada foi devido ao custo das glicemias capilares. Por enquanto, contornamos a situação através de

doações feitas por parcerias com farmácia e laboratórios farmacêuticos. No entanto, sabemos que não podemos seguir na íntegra as regras dos estudos devido às dificuldades financeiras e ao descaso de nossas instituições de saúde em relação ao diabético, o que também infelizmente tem acontecido em outros países<sup>6,11,13,14</sup>.

Ao estabelecermos que o conhecimento e educação são fundamentais<sup>5</sup> para o controle da doença, o paciente foi treinado para entender as regras de insulinação. Através da experiência adquirida na Unidade de Diabetes do HUEC, adaptamos um guia personalizado<sup>22</sup> de auto monitorização onde as bases pré-refeição, seja de lispro ou de regular, eram modificadas pelo próprio paciente ou seus familiares, o que proporcionou ao diabético uma sensação de liberdade<sup>23</sup> "se estou bem, posso contar os carboidratos, substituí-los e usar a quantidade de insulina necessária para a quantidade de carboidrato ingerido". A conotação do tempo de espera para se alimentar também foi muito importante, sendo que nos mais jovens a preferência foi pelo uso de lispro, devido ao menor tempo de ação<sup>3</sup>. Ao usarmos o cartão guia, tivemos dificuldades com relação ao entendimento, principalmente, pelos mais velhos em relação à matemática do algoritmo.

Outra dificuldade a ser relatada é o seguimento do protocolo dos estudos citados, diante das diferenças nutricionais e horários de refeições mais copiosas e preferências alimentares regionais. Comemos pouco no café da manhã, na realidade o nosso jovem nem está acostumado a fazer esta refeição. O almoço em algumas regiões é a refeição mais copiosa, enquanto que em famílias cujos pais trabalham o dia inteiro a refeição que reúne toda a família é o jantar. Além disso, comemos mais hidratos de carbono do que gordura, daí a dificuldade de usar protocolos desenvolvidos para uma população de diabéticos diferente da nossa<sup>11,14,15,16</sup>.

Outro desafio, encontrado por nossa equipe, foi a adoção de programas de exercícios físicos, principalmente, pelos mais velhos. Em relação aos mais jovens, a regularidade e o estabelecimento de um horário de programas para o exercício<sup>27</sup> foi a nossa maior dificuldade. A adaptação do cartão de insulinação a esta programação, por mais leve que seja também levou tempo para ser compreendida.

O DOCE demonstra que um programa de Educação e Conhecimento em diabetes em longo prazo é possível, desde que a equipe de profissionais, esteja perfeitamente integrada com o grupo formando uma verdadeira FAMÍLIA<sup>21</sup>, onde a nossa função é lutar por medidas de prevenção adaptadas às necessidades e carências de nossa população de diabéticos. A qualidade de vida, o bem estar, a diminuição de estresse adquirido pelo conflito diabetes - paciente deixam de gerar comportamento depressivo que contribuem ainda mais para o mau controle da doença<sup>24</sup>.

## Conclusão

Os profissionais, que lidam com programas de alteração de estilo de vida em pacientes portadores de doenças crônicas como diabetes, devem entender que esta modificação demora tempo. Programas curtos, com longas apostilas ensinando sobre plano dietético gera angústia no paciente, diante da falta de entendimento. Diabético e equipe profissional de treinamento devem ser uma só família onde não exista culpa ou culpado e que o programa seja apenas um leve apoio para o diabético na sua luta contra uma doença que teima em torná-lo diferente dos outros, levando-o com esta agressão a um descontrole rápido e instalação das manifestações crônicas.

## Referências Bibliográficas:

- 1- BRINK, S. How to apply the experience from the diabetes control and complications trial to children and adolescents. **Annals of Med**, 29: 425 –438, 1997.
- 2- THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med**, 329:977-986, 1993.
- 3- WALDROM, S. et al How do we educate young people to balance carbohydrate intake with adjustments of insulin. **Hormon Research**, 57 (suppl1) 62-65, 2002.
- 4- UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). **Lancet**, 352:837-853, 1998.
- 5- TUTTLEMAN, M.; LIPSETT, L.; HARRIS, M.I. Attitudes and behavior of primary-care physicians regarding tight control of blood glucose in IDDM patients. **Diabetes Care**, 16:765-772, 1993.
- 6- PETERS, A.L.; LEGORRETA, A.P.; OSSORIA, R.C.; et al: Quality of outpatient care provided to diabetic patients. a health maintenance organization experience. **Diabetes Care**, 19:601-605, 1996.
- 7- HAYWARD, R.A.; MANNING, W.G.; KAPLAN, S.H.; et al: Starting insulin therapy in patients with type 2 diabetes. **JAMA**, 278:1663-1669, 1997.
- 8- MCCULLOCH, D.K.; GLASGOW, R.E.; HAMPSON, S.E. et al. A systematic approach to diabetes management in the post-DCCT era. **Diabetes Care**, 17:1-5, 1994.
- 9- PETERS, A.L.; DAVIDSON, M.B.; OSSORIA, R.C. Management of patients with diabetes by nurses with support of subspecialists. **HMO Pract**, 9:8-13, 1995.
- 10- AUBERT, R.E.; HERMAN, W.H.; WATERS, J. et al: Nurse case management to improve glycemic control in diabetic patients in a health maintenance organization. a randomized, controlled trial. **Ann Intern Med**, 129:605-612, 1998.
- 11- RUBIN, R.J.; DIETRICH, K.A.; HAWK, A.D. Clinical and economic impact of implementing a comprehensive diabetes management program in managed care. **J Clin Endocrinol Metab**, 83:2635-2642, 1998.
- 12- DCCT RESEARCH GROUP. Effect of intensive treatment on development and progression of long terms complication in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus DCCT. **J Pediatrics**, 125: 177-188, 1994.
- 13- ANDERSON, R.M.; FUNNELL, M.M.; BUTLER, P.M. et al: Patient empowerment: results of a randomized controlled trial. **Diabetes Care**, 18:943-949, 1995.
- 14- HARROLD, L.R.; FIELD, T.S.; GURWITZ, J.H. Knowledge, patterns of care, and outcomes of care for generalists and specialists. **J Gen Intern Med**, 14:499-511, 1999.
- 15- CONSTANTINO, M.; HOSKINS, P.L.; FOWLER, P.M. et al: Interaction between diabetic patients, their general practitioners and a hospital diabetic clinic. **Med J Aust**, 155:515-518, 1991.
- 16- BODENHEIMER, T. Disease management - promises and pitfalls. **N Engl J Med**, 340:1202-1205, 1999.
- 17- WAGNER, E.H. More than a case manager. **Ann Intern Med**, 129:654-656, 1998.
- 18- deSONNAVILLE, J.J.J.; BOUMA, M.; COLLY, L.P. et al: Sustained good glycaemic control in NIDDM patients by implementation of structured care in general practice: 2-year follow-up study. **Diabetologia**, 40:1334-1340, 1997.
- 19- OVERLAND, J.; MIRA, M.; YUE, D.K. et al: Diabetes management: shared care or shared neglect. **Diabetes Res Clin Pract**, 44:123-128, 1999.
- 20- LARME, A.C.; PUGH, J.A. Attitudes of primary care providers toward diabetes. barriers to guideline implementation. **Diabetes Care**, 21:1391-1396, 2000.

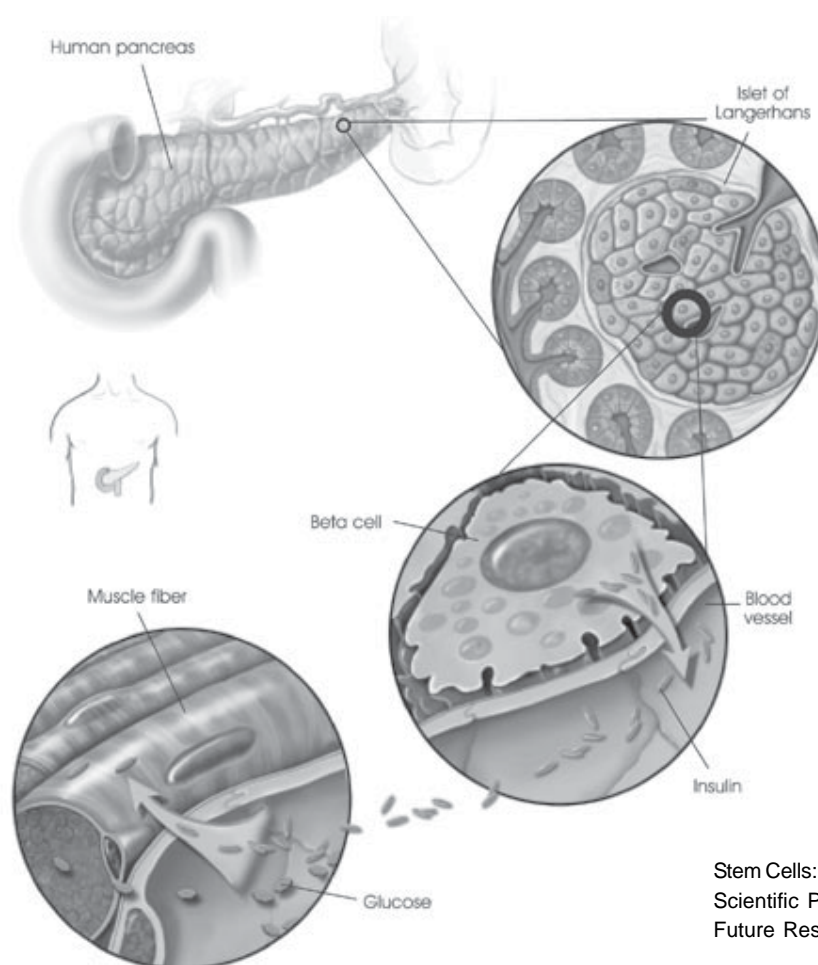
- 21- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care for patients with diabetes melitus. **Diabetes Care**, 22(suppl 1):S32-S41, 1999.
- 22- THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP: Weight gain associated with intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. **Diabetes Care**, 11:567-573, 1998.
- 23- DAFNE STUDY: Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes : dose adjustment for normal eating(DAFNE) randomised controlled trial. **BMJ**, 325:746, 2002.
- 24- BRADLEY, C.; TODD, C.; MARTIN, A. et al. The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life the ADDQoL. **Qual Life Res**, 8: 79-91, 1999.
- 25- KAUFMAN, F.R.; HALVORSON, M.; CARPENTER, S. Use of a plastic insulin dosage guide to correct blood glucose levels out of the target range and for carbohydrate counting in subjects with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, 22: 1252-1257, 1997.
- 26- HOWELL, L. Self efficacy and diabetes: Why is emotional education important and how can it be achieved. **Horm Res**, 57suppl1 : 69-71, 2002.
- 27- BRINKS, S. How to apply the experience from the Diabetes Control and Complications Trial to children and adolescents. **Annals of Medicine**, 29 : 425-438, 1997.

## Agradecimentos

O Estudo DOCE agradece a cooperação de todos aqueles que com idéias e atos contribuíram e contribuem para o desenvolvimento da pesquisa clínica de uma doença crônica. É importante que este tipo de trabalho possa florescer em nosso país, afim de que, nós médicos possamos exercer a medicina voltada para o benefício do paciente.

## Nossos agradecimentos:

Banco Real  
 Banco Santander  
 Editora Paranaense  
 Faculdade Evangélica do Paraná  
 Farmácia Dassete  
 Novartis  
 Parcomed  
 Rede Paranaense de Comunicação  
 Roche Divisão Diagnóstica  
 SESC CENTRO:  
 Dr Olivo Ceconello (Diretor do SESC - Centro Curitiba)  
 Sra Jaqueline Jacques de Souza (Sesc Centro - Curitiba)  
 Sra Naíde Alves (Sesc Centro - Curitiba)  
 Universidade Tuiuti -Curso de Nutrição  
**Suporte Financeiro para o desenvolvimento do estudo**  
 Diabéticos Integrantes do Estudo Doce  
 Farmácia Dassete  
 Novartis  
 Roche Divisão Diagnóstica  
 Universidade Tuiuti - Curso de Nutrição



Insulin Production in the Human Pancreas.

Stem Cells:  
 Scientific Progress and  
 Future Research Directions

National Institutes of Health  
 Department of Health and Human  
 Services  
 June 2001

© 2001 Terese Winslow

# EDUCAÇÃO EM DIABETES

## ARTIGO ORIGINAL

### AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE CONHECIMENTO DOS PACIENTES DIABÉTICOS, DA UNIDADE DE SAÚDE BOM PASTOR DA CIDADE DE CURITIBA, EM RELAÇÃO A SUA DOENÇA E COMPLICAÇÕES

JULIANA A. FREITAS DA SILVA<sup>1</sup>  
SABRINA GODOY CAMPOS DE OLIVEIRA<sup>1</sup>  
SUZANA BOSCARDIN PEREIRA<sup>1</sup>  
GUILHERME ALBUQUERQUE<sup>2</sup>  
LISIANE GONÇALVES MARÇAL<sup>3</sup>

Palavras chave: Diabetes Mellitus , conhecimento, complicações e prevenção  
Key words: : Diabetes Mellitus , knowledge , complications and prevention

#### Resumo

**Objetivo:** O *diabetes mellitus* constitui um sério problema de saúde pública, uma vez que suas complicações são altamente incapacitantes e poderiam ser evitadas com adequadas medidas de prevenção. Para isto, o papel do médico na educação do paciente e de sua família é de fundamental importância. O objetivo deste estudo foi avaliar o grau de conhecimento dos pacientes diabéticos sobre sua doença, suas conseqüências, como evitá-las, além de verificar se os pacientes efetuavam ou não medidas de prevenção. **Método:** 91 pacientes pertencentes ao programa de diabéticos da Unidade de Saúde Bom Pastor, (Curitiba - Paraná), foram submetidos a um questionário no período de 29 de agosto a 23 de setembro de 2002. **Resultados:** Embora quase todos os diabéticos afirmem saber quais são as complicações (95,4% dos pacientes) e os cuidados necessários para prevenir complicações da doença (91,8%), observamos que medidas específicas, apesar de conhecidas, como a dieta (82,8%), exercício físico (14,9%), correto uso de medicamento (26,4%), não foram, adequadamente, seguidas pelos pacientes. **Conclusão:** Verificou-se que os pacientes pouco sabiam sobre o diabetes e que a maioria não executava o tratamento necessário para evitar as complicações da doença. Acreditamos que isto ocorra devido ao desconhecimento dos benefícios que estas medidas possam lhes proporcionar, salientando a importância da orientação dos pacientes diabéticos por profissionais de saúde.

#### Abstract

**Objective:** Diabetes Mellitus is a chronic disorder of carbohydrate, lipid and protein metabolism that is highly prevalent and of high mortality. Diabetes Mellitus is a serious public health problem because the related complications are highly destructive. These are easily avoidable with appropriate prevention however. It is of fundamental importance the patient and his family be adequately educated by their doctors. The objective of this study was to evaluate the degree of knowledge the diabetic patients have about their disease, their consequences of it and how to avoid complications, and furthermore, to check if they were following a regime of prevention. **Method:** 91 patients from the diabetes program at the Unidade de Saude Bom Pastor (Curitiba - Paraná) answered to a questionnaire during the period of 29/08 to 23/09, 2002. **Results:** Most of the diabetics said that they were aware of the complications (95,4%) and of the necessary steps to avoid them (91,8%). We observed however, that specific

steps besides diet (mentioned by 82,8%), physical exercise (14,9%) and the correct use of medication (26,4%), were not being taken. **Conclusion:** It was found that these patients didn't know nearly enough about the evaluation and that most of them weren't taking appropriate steps to avoid the disease's complications. We believed that this occurs because they don't know how important and effective such steps are for them. This clearly highlights the importance of the orientation and guidance of diabetic patients by health professionals.

#### Introdução

Diabetes é uma doença tão antiga quanto à própria humanidade<sup>1</sup>. É um distúrbio crônico, de alta prevalência e elevada taxa de mortalidade<sup>2</sup>. A apresentação de polidipsia, poliúria, polifagia e perda de peso, combinados com elevação do nível de glicose plasmático são patognomônicos<sup>3</sup>. Suas complicações agudas são importantes, pois implicam em risco de vida caso o paciente não seja tratado rapidamente<sup>4</sup>; já as crônicas são as principais responsáveis pela morbimortalidade dos doentes<sup>5</sup>. Esta patologia acomete grandes e pequenos vasos, nervos, pele e retina; e, assim, resulta em hipertensão arterial, insuficiência renal crônica, neuropatia autonômica e periférica, amputações em membros inferiores, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral<sup>6</sup>.

A importância do "Diabetes mellitus" (DM) como um sério problema de Saúde Pública, está no fato de que a maioria das complicações serem altamente incapacitantes para a realização das atividades diárias e produtivas, contudo poderiam ser prevenidas.

O tratamento do DM engloba a educação, modificações do estilo de vida e se necessário, o uso de medicamentos. Indica-se a suspensão do fumo, aumento da atividade física regular (pelo menos três vezes por semana e durante pelo menos trinta minutos) e reorganização dos hábitos alimentares. São mudanças de difícil obtenção, mas cabe ao médico estimular sua realização<sup>7</sup>. Enfatiza-se que a educação ao portador de DM é um importante instrumento de prevenção e que é uma obrigação dos profissionais de saúde. Porém a realização de medidas preventivas não depende apenas da instrução dada aos pacientes, mas principalmente da efetuação por parte destes.

O presente estudo tem como objetivo avaliar o grau de conhecimento dos pacientes diabéticos sobre a sua doença, suas conseqüências e o que é necessário para evitá-las; avaliar se esses pacientes ao terem conhecimento sobre as conseqüências da doença realizam as medidas de prevenção necessárias e investigar as causas da não adesão

1- Acadêmicas do quinto ano de Medicina - Faculdade Evangélica do Paraná  
2- Preceptor do Internato em Saúde Coletiva da Faculdade Evangélica do Paraná  
3- Médica da Unidade de Saúde Bom Pastor  
e-mail: juli\_freitas@hotmail.com

às medidas de prevenção caso o paciente tenha conhecimento destas e não as efetue.

### Método

Dos cento e cinquenta e três (153) pacientes cadastrados no programa de diabéticos da Unidade de Saúde (US) Bom Pastor (Curitiba - PR), foram entrevistados aleatoriamente noventa e um (91) diabéticos, no período de 29/08/02 a 23/09/02. Os pacientes foram submetidos a um questionário (anexo 1) aplicado dentro da Unidade de Saúde pelas autoras deste estudo e por auxiliares de enfermagem e através de visita domiciliar realizada por agentes comunitários.

### Resultados

Dos entrevistados, 4 não aceitaram participar da pesquisa. A amostra constituiu-se então de 26 homens e 61 mulheres; 5,7% apresentavam diabetes do tipo 1 (caracterizados pela idade e pela necessidade do uso da insulina desde o início da doença) e 94,3% do tipo 2.

A metade dos pacientes (51,7%) relatou ser seu tratamento com dieta, exercício e uso de medicamento; 18,4%, dieta e medicamento; 13,8% apenas medicamento; cuidados alimentares e exercício físico 6,9% dos pacientes e somente dieta, 4,6%.

Desconheciam o que é DM 18% dos entrevistados; 38% disseram: "diabetes é açúcar no sangue" e 3 pacientes relataram ser uma deficiência de produção de insulina pelo pâncreas. Não receberam informações sobre a doença 8% dos diabéticos; 48,3% tinham o médico (da Unidade de Saúde 29,9% e particular 18,4%) como sua maior fonte de informação.

Quase todos os pacientes afirmaram saber as complicações do diabetes (95,4%), demonstradas no gráfico 1; as agudas foram pouco lembradas: "coma" e "desmaio", citados por 2,3% dos entrevistados; "hipoglicemia" e "tremor", 1,1%; e "tontura", 6,9%.

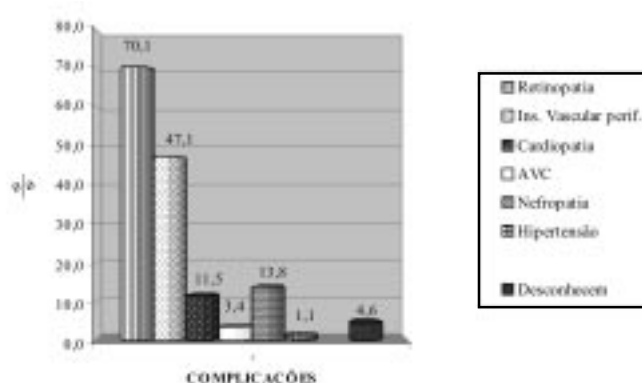


GRÁFICO 1 - Complicações decorrentes do diabetes citadas pelos pacientes.

Embora 91,8% dos diabéticos afirmem saber os cuidados para prevenir as complicações, medidas específicas, além de dieta (citada por 82,8%), exercício físico (14,9%) e correto uso de medicamento (26,4%), outras formas de prevenção das complicações crônicas ou agudas do diabetes foram pouco relatadas. Evitar tabagismo, reduzir ingestão de sal e o cuidado com a pele e os pés foram citadas por aproximadamente 3% dos entrevistados sendo que 4,6% também relataram a importância de evitar traumas, principalmente, em membros inferiores.

Praticamente 10% admitiram não realizar nenhuma medida preventiva, justificada por seu desconhecimento em 3,4%. A falta de tempo, não adaptação à dieta, descrença no tratamento e o fato de que "vai morrer do mesmo jeito" também

foram relatadas. Em relação aos métodos de prevenção, 49,4% realizam apenas dieta. Outros métodos efetuados pelos pacientes constam no gráfico a seguir (gráfico 2).

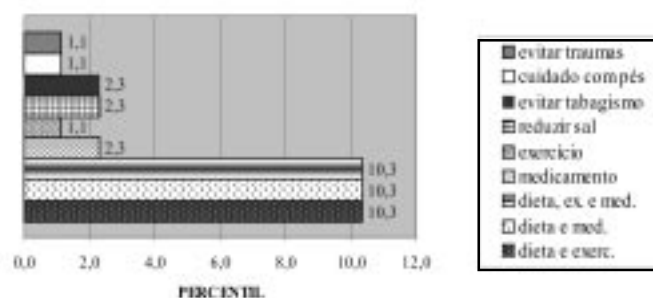


GRÁFICO 2 - Cuidados adotados como medida de prevenção

Por causa do diabetes, mais da metade dos pacientes consultam o médico da Unidade de Saúde mensalmente (54%). Praticamente 30% dos entrevistados nunca realizaram exame de urina para verificar proteinúria; 25% dos diabéticos avaliados não visitam com regularidade o oftalmologista, e 16,1% nunca foram avaliados por este especialista.

### Discussão

Arduino (1973) descreve uma pesquisa que mostrou o desconhecimento dos diabéticos sobre sua doença<sup>8</sup>, concordando com os dados obtidos neste estudo.

Embora a maioria dos entrevistados tenha relatado saber quais são as complicações do DM e medidas necessárias para evitá-las, ao serem interrogados sobre estes tópicos verificou-se que pouco conheciam a respeito. A maioria dos pacientes também ignora complicações crônicas como: neuropatia, cardiopatia, hipertensão arterial e acidente vascular cerebral.

Alguns pacientes relataram predisposição a infecções e insuficiência vascular periférica, citando "dificuldade de cicatrização" e "amputações de membros", porém um pequeno número relatou medidas para preveni-las. A maioria das lesões dos membros inferiores pode ser prevenida através da implementação de ações educativas para profissionais de saúde, diabéticos e seus familiares<sup>9</sup>.

A nefropatia diabética pode ser diagnosticada precocemente pela presença de microalbuminúria, e se detectada em fase incipiente pode ser revertida<sup>10</sup>. No presente estudo verificou-se que os pacientes desconhecem esta complicação, bem como o porque do exame de urina.

A cegueira foi a complicação mais citada, porém 25% dos entrevistados não realizam visitas periódicas ao oftalmologista. O Ministério da Saúde instituiu o exame anual do fundo de olho como parte da rotina de seguimento dos pacientes diabéticos<sup>11</sup>. O rastreamento da retinopatia deveria ser realizado por oftalmologista da rede pública, mas este sistema tem-se mostrado insuficiente em vários países, como no Brasil, já que apenas uma pequena porção dos pacientes tem acesso ao especialista<sup>12</sup>.

Para prevenção da macroangiopatia é necessário controle dos seus fatores de risco como: hipertensão arterial, obesidade, hiperlipidemia, sedentarismo e tabagismo<sup>11</sup>; 60% dos pacientes relataram complicações decorrentes da macroangiopatia diabética, porém suas medidas de prevenção, como a redução da ingestão de sal e o abandono do tabagismo, foram pouco citadas.

O DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) e o UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) constataram que as prevenções primárias e secundárias bem sucedidas estão relacionadas ao controle glicêmico, o que retarda o aparecimento de complicações<sup>13</sup>. Através do

questionário, observou-se que os pacientes não monitoraram de forma adequada sua glicemia.

Nos diabéticos, o controle da PA previne 80% dos acidentes vasculares cerebrais, 60% das amputações de membros inferiores, 50% das doenças renais terminais e 40% de doenças coronarianas<sup>9</sup>. Dentre os entrevistados apenas um relatou ser a hipertensão um fator de risco contribuinte ou desencadeante das complicações crônicas do diabetes e 3% citaram seu controle como medida de prevenção.

A *American Diabetes Association* (2000) preconiza que pacientes diabéticos com controle satisfatório procurem serviços de saúde a cada seis meses. Estudo realizado por Assunção e cols. em Unidades de Saúde de Pelotas registrou que a maioria dos diabéticos consultava o médico três vezes por semestre, portanto, em quantidade acima do preconizado<sup>14</sup>; o mesmo foi observado neste trabalho.

A efetividade do cuidado em saúde depende tanto do grau de cobertura alcançado quanto da ação dos profissionais de saúde. Acreditamos que a ineficácia desses cuidados pode estar relacionada à ação dos profissionais ou ao desinteresse da população diabética em efetua-los. Este estudo sugere um maior investimento na educação continuada dos profissionais de saúde de forma que a efetividade do processo possa ser aprimorada, já que os pacientes procuram a US com frequência elevada.

#### **Conclusão:**

Poucos pacientes sabem realmente o que é diabetes mellitus, suas principais conseqüências e as medidas de prevenção para evitá-las. Em relação aos pacientes que afirmam conhecer as complicações da doença, poucos adotam de fato as medidas de prevenção necessárias. Acreditamos que isto ocorra devido ao desconhecimento dos benefícios que estas medidas possam lhes proporcionar.

É importante salientar que não é possível induzir um indivíduo a ter cuidados com a sua saúde, por toda a vida, se ele não compreender por que deve agir desta maneira. É preciso fazer o paciente entender que, se existe alguém que pode interferir no seu futuro, este alguém é o próprio diabético, porém para isto é fundamental que seja bem orientado.

#### **Referências Bibliográficas:**

- 1- ARDUINO, F. O diabetes através dos tempos. In: Arduino F. **Diabetes Mellitus e suas complicações**. 2ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp 1-4, 1973.
- 2- CRAWFORD, M. J.; COTRAN, R. S. Pâncreas. In: Cotran R. S., Kumar V. e Collins T. **Patologia Estrutural e Funcional**. 6ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp. 809-833, 2000.
- 3- UNGER, W. R.; FOSTER, D.W. Diabetes Mellitus. In: Wilson J.D., Foster D. W. **Tratado de Endocrinologia**. 7ed. Manole, São Paulo, pp. 516-572, 1988.
- 4- FOSTER, D. W. Diabetes mellitus. In: Fauci S., Braunwald E. e Isselbacher K. J. **Tratado de Medicina Interna**. 14ed. Macgraw-Hill, Rio de Janeiro, pp. 2186-2208, 1998.
- 5- NATHAN, D. M.; MEIGS, J.; SINGER, D.E. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 Diabetes Mellitus: how sweet it is...or is it? **Lancet**; 350 suppl I: 4-9, 1997.
- 6- MASHARANI, U.; KARAM, J. H. Diabetes mellitus e hipoglicemia. In: Tierney L. M., Mcphee S., Papadakis M. A. **Current medical diagnosis e treatment**. 40ed. Mcgraw-Hill, São Franscisco, pp. 1167-1207, 2001.
- 7- GROSS, J. L.; FERREIRA, S. R. G.; FRANCO, L. J., et al. Diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito tipo 2. Recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes. **Arq Bras Endocrin Metab**, 44:5-32, 2000.
- 8- ARDUINO, F. Orientação Básica no Tratamento do Diabetes. In: Arduino F. **Diabetes Mellitus e suas complicações**. 1ed.. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp. 153-158, 1973.
- 9- BRASIL, Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Cap. 5.5 Diabetes Mellitus. Brasília, pp. 1-8, 1998.
- 10- ZELMANOVITZ, T. Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. **Diabetes Care**, 21: 1076-1079, 1998.
- 11- BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de Diabetes**. Brasília, 1993.
- 12- BAGGA, P. Survey of diabetic retinopathy screening services in England and Wales. **Diabetic Medicine**, 15: 780-782, 1998.
- 13- SHERWIN, R. S. Diabetes melito. In: Bennett J. C. e Plum F. **Tratado de Medicina Interna**. 21ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp. 1391-1413, 1997.
- 14- ASSUNÇÃO, M. C. F. Avaliação do processo da atenção médica: adequação ao tratamento de pacientes com Diabetes Mellitus, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2002 <http://www.scielo.br>

# ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO PARA OS PACIENTES CADASTRADOS NO PROGRAMA DE DIABETES DA UNIDADE DE SAÚDE BOM PASTOR

Identificação:

Nome - .....

Idade - ..... Sexo - .....

---

Sobre a doença:

Tipo de doença ( ) I ( ) II - Tempo de doença - .....

Tipo de tratamento : ( ) apenas dieta e exercício físico

( ) dieta, exercício físico e medicamentos - Qual ? .....

( ) apenas medicamento - Qual ? .....

1) O que é diabetes para você ? .....

2) Qual a sua principal fonte de informações sobre diabetes? (Você obteve informações sobre o diabetes através de):

( ) Unidade de Saúde .....médico .....enfermagem ..... agentes comunitários

( ) Revista ( ) Televisão ( ) Amigos Outros: .....

3) Você sabe que a sua doença pode levar a algumas complicações?

( ) Não ( ) Sim Quais.....

4) Você sabe que cuidados deve ter com a doença para evitar as suas complicações ?

( ) Não ( ) Sim Quais.....

5) Se a resposta anterior foi " SIM ", você realiza esses cuidados ? (Você se cuida ?) ( ) Sim Quais?

( ) Não, por que ? .....

6) Por causa do diabetes você :

• conversa com o médico da unidade de saúde de quanto em quanto tempo ? .....

• mede o açúcar no sangue de quanto em quanto tempo ? .....

• vai ao médico do olho de quanto em quanto tempo ? .....

• faz exame de urina de quanto em quanto tempo ? .....

• faz exame de sangue de quanto em quanto tempo ? .....

**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 a diagramação o cálculo do espaço necessário para cada artigo.

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

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

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

**06** Caberá ao Editor julgar textos demasiadamente longos, suprimindo - na medida do possível e sem cortar trechos essenciais à compreensão - termos, frases e parágrafos dispensáveis ao correto entendimento do assunto. O mesmo se aplica às tabelas excessivamente extensas, que possam ser consideradas parcial ou totalmente dispensáveis. Em trabalhos prospectivos, envolvendo seres humanos, é considerada fundamental a aprovação prévia por um Comitê de Ética, devendo o trabalho seguir as recomendações da Declaração de Helsinki. Os pacientes devem ter concordado com sua participação no estudo.

**07** Ilustrações: constam de figuras e gráficos, referidos em números arábicos (exemplo: Fig. 3, Gráfico 7), sob a forma de desenhos a nanquim, fotografias ou traçados (ECG etc.). Quando possível

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

**08** As referências bibliográficas devem seguir a ordem alfabética ou a ordem de aparecimento no texto. Constarão delas todos os autores citados no texto. Devem conter: nome do autor (inclusive de todos os colaboradores), título do trabalho, nome da revista abreviado de acordo com os critérios da World List of Scientific Periodicals (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 em revista: RUCH, T C. - Somatic sensation. In Ruch, T C., Patton, H. D., Woodbury, J. M., Towe, A. L.: Neurophysiology, Saunders, Philadelphia, 1963, pp 330-332

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

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

**11** Os trabalhos que não se enquadrem nas normas acima ou que não se adequem às necessidades editoriais da revista poderão ser reencaminhados aos autores para que procedam às necessárias adaptações que serão indicadas em carta pessoal do Editor. Serão citadas as datas do recebimento do trabalho e aprovação do mesmo para publicação, a fim de salvaguardar os interesses de prioridade do autor. No caso de reencaminhamento do trabalho para adaptação às nossas normas de publicação, a data citada de recebimento será sempre a do primeiro encaminhamento do trabalho.

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