

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: XX Jornada de Pesquisa

ANEMIA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2¹

Matias Nunes Frizzo², Paula Caitano Fontela³, Eliane Roseli Winkelmann⁴.

¹ Pesquisa realizada no Departamento de Ciências da Vida - Curso de Farmácia

² Professor Adjunto do Departamento de Ciências da Vida da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI), Ijuí, RS, Brasil.

³ Acadêmica do Curso de Fisioterapia da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI), Ijuí, RS, Brasil

⁴ Professor Adjunto do Departamento de Ciências da Vida da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI), Ijuí, RS, Brasil.

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica de grande repercussão mundial. Dados epidemiológicos mostram que, em 2010 foram 285 milhões de indivíduos acometidos com a doença no mundo, e estima-se que no ano de 2030 tenhamos cerca de 440 milhões de diabéticos. Sua prevalência mundial tem aumentado rapidamente entre os países em desenvolvimento. O DM tipo 2 acomete cerca de 7% da população geral.

O aumento da prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tornou-se uma grande preocupação de saúde pública. O número de pacientes diabéticos tem sido maior devido ao crescimento populacional, à maior urbanização, à crescente prevalência à obesidade e sedentarismo, bem como a maior sobrevida do paciente com DM. O diabetes é uma doença altamente limitante, podendo causar cegueira, amputações, nefropatias, anemias, complicações cardiovasculares e encefálicas, entre outras, que acarretam prejuízos à capacidade funcional, autonomia e qualidade de vida do indivíduo.

A Diabetes é considerada como uma das principais causas de mortes prematuras, em virtude do aumento do risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, as quais contribuem para 50% a 80% das mortes dos pacientes, devido ao aumento dos níveis séricos de colesterol e triglicérides. As doenças cardiovasculares englobam as doenças do aparelho circulatório, que compreendem um amplo espectro de síndromes clínicas, tendo como principal causa a aterosclerose, que aumenta também o risco de síndromes coronarianas agudas. A incidência das doenças cardiovasculares chega a 20% em diabéticos após um período de até 7 anos.

A hiperglicemia apresenta uma relação direta com o desenvolvimento de um quadro inflamatório demonstrado através do aumento na expressão das citocinas pró-inflamatórias como a IL – 6, o TNF- α ; e o NF- κ B. Dessa forma, a diabetes, devido ao seu caráter hiperglicêmico, é uma doença também de caráter inflamatório. Estudos apontam que, quanto maior o tempo da doença e/ou do descontrole glicêmico, mais elevado será o processo inflamatório.

A elevação das citocinas pró-inflamatórias exerce papel fundamental na resistência insulínica, induz ao aparecimento das complicações diabéticas cardiovasculares, micro e macrovasculares, nefropatias e as anemias. Através do aumento, principalmente da IL -6, ocorre um efeito antieritropoético, uma vez que esta citocina altera a sensibilidade das células progenitoras à

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: XX Jornada de Pesquisa

eritropoetina (fator de crescimento eritróide) e ainda promove apoptose de eritroblastos imaturos provocando uma diminuição, ainda maior, no número de eritrócitos circulantes e, conseqüentemente, gerando a redução da hemoglobina circulante.

O quadro anêmico promove redução da capacidade de exercício, fadiga, anorexia, depressão, disfunção cognitiva, diminuição da libido, entre outros fatores que conjuntamente elevam o risco cardíaco do paciente, assim como deprimem a qualidade e expectativa de vida dos mesmos.¹³ Sendo assim, a anemia em pacientes diabéticos deve ser tratada assim que diagnosticada, uma vez que pode contribuir para a patogênese e progressão da doença cardiovascular e agravar a nefropatia diabética e retinopatia. O rastreio regular para anemia, a par com outras complicações relacionadas com a diabetes, pode ajudar a retardar a progressão de complicações vasculares nestes pacientes.¹⁴ A anemia no diabético tem um significativo efeito adverso na qualidade de vida, estando associada à progressão da doença e ao desenvolvimento de comorbidades,⁷ como a obesidade, e as dislipidemias que estão fortemente associadas ao quadro diabético e contribuem significativamente para o aumento ao risco de doenças cardiovasculares.⁸ Dessa forma, o presente estudo tem com objetivo avaliar a prevalência de anemia em uma amostra de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 residentes em um município do noroeste do estado do Rio Grande do Sul, cadastrados em Estratégias de Saúde da Família e verificar sua correlação com variáveis demográficas, estilo de vida e variáveis laboratoriais dos pacientes.

Métodos

Foi realizado um estudo descritivo e analítico do tipo de série de casos entre pacientes com DM2, com idade inferior a 75 anos, residentes na área urbana do município de Ijuí-RS, cadastrados em programas da Estratégia de Saúde da Família (ESF) no município. O estudo foi realizado no período de janeiro de 2010 a janeiro de 2013, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUI (parecer nº 091/2010). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O tamanho da amostra foi calculado pelo aplicativo StatCalc do programa EpiInfo 3.5.3, considerando-se a prevalência de desfecho inespecífico de 50%, erro de 5% e nível de confiabilidade de 95%, o que resultou em uma amostra de 269 pacientes. Prevendo-se eventuais perdas, foi acrescentado um percentual de 5% sobre esse número, totalizando uma amostra de 283 pacientes com DM2.

Os critérios de exclusão do estudo foram: pacientes com dificuldade em compreender os procedimentos propostos, acamados ou com comprometimentos durante a deambulação.

O convite para participar do estudo foi feito aos pacientes em visita domiciliar, com o acompanhamento dos agentes comunitários de saúde quando possível. No momento da visita, foram explicados ao paciente os objetivos da pesquisa e fixadas as datas das entrevistas com aqueles que aceitaram participar da pesquisa, além do agendamento das avaliações clínica e laboratorial, realizadas, respectivamente, na Clínica de Fisioterapia e no laboratório de análises clínicas da UNIJUI (UNILAB).

As entrevistas e os testes foram conduzidos por profissionais da área da Saúde devidamente treinados. A coleta de dados foi realizada mediante a aplicação de um instrumento semiestruturado.

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: XX Jornada de Pesquisa

Foram classificados com síndrome metabólica aqueles que apresentassem dois ou mais dos seguintes critérios propostos pela National Cholesterol Education Program: 19 circunferência da cintura elevada (> 88 cm mulheres e > 102 cm homens); elevação dos triglicérides séricos (> 150mg/dl) ou diminuição do HDL-colesterol (< 40mg/dl homens e < 50mg/dl mulheres); hipertensão arterial sistêmica (diagnosticada ou identificada através do uso de medicamento anti-hipertensivo).

A função renal foi avaliada por meio do valor da creatinina sérica, obtida pelo exame bioquímico, e pela taxa de filtração glomerular estimada pela equação de Cockcroft-Gault calculada através da fórmula disponibilizada nos websites da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) da National Kidney Foundation.²⁰ Foi considerada alteração da função renal valores superiores a 1,2 mg/dL para a creatinina sérica²¹ e, menores que 60 mL/min/1,73m² para a TFG estimada pela equação Cockcroft-Gault,²² uma vez que filtração glomerular menor que 60 mL/min/1,73m² representa diminuição de cerca de 50% da função renal normal e, abaixo deste nível, aumenta a prevalência das complicações da doença renal crônica.²³ Para o emprego da fórmula Cockcroft-Gault, o peso ideal do paciente foi calculado, utilizando a Fórmula de Lorenz, a qual estima o peso corporal ideal em função da altura do indivíduo expressa em centímetros.²⁴

Para o processamento dos dados, foi utilizado o programa estatístico Statistical Package for Social Science – SPSS (versão 18.0, Chigago, IL, EUA). Na análise estatística, todas as variáveis foram testadas quanto à normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov (K-S). As variáveis qualitativas são apresentadas por meio de frequências e porcentagens e as quantitativas por média e desvio padrão (média ± DP) ou mediana (valor mínimo e máximo). Foram utilizados testes de Mann-Whitney para comparação entre dois grupos independentes com distribuição anormal, teste t de Student para variáveis com distribuição normal e o teste do Qui-quadrado de Pearson e exato de Fischer para comparação de variáveis categóricas, a fim de verificar diferenças das variáveis entre os pacientes com ou sem anemia. O coeficiente de correlação de Spearman foi empregado para avaliar a correlação entre parâmetros clínicos e bioquímicos com o valor da hemoglobina. Considerou-se estatisticamente significativo $p < 0,05$. Todos os testes foram aplicados com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Resultados

Foram selecionados para visita domiciliar e convite para participar da pesquisa 283 pacientes com DM2 que se adequavam aos critérios de inclusão do estudo, de acordo com informações colhidas com os profissionais de saúde da ESF ou nos prontuários dos pacientes, pertencentes as nove ESF do meio urbano do município de Ijuí/RS. Destes, 64 pacientes não foram incluídos no estudo, pelas seguintes razões: ausência de contato; recusa em participar da pesquisa e não identificação do endereço informado e 73 indivíduos por insuficiência de dados para avaliar as alterações hematológicas, já que os mesmos não realizaram os exames sanguíneos para contagem da hemoglobina, totalizando uma amostra de 146 pacientes com DM2 no presente estudo, dos quais 50 apresentaram anemia, correspondendo a 34,2%.

A população estudada apresentou média de idade de 60,9±8,9 anos, de índice de massa corporal de 31,2±5,8 kg/m² e mediana de tempo de diagnóstico da doença de 5,0 anos (0,5-40,0 anos).

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: XX Jornada de Pesquisa

Analisou-se a variável dependente “anemia” segundo algumas características dos pacientes com DM2. Para tempo de diagnóstico da doença, idade avançada, síndrome metabólica, alteração da função renal pela creatinina e pela equação Cockcroft-Gault, não houve diferenças entre a presença ou não de anemia ($p>0,05$). Entretanto, as variáveis, massa corporal e hipertensão arterial sistêmica se mostraram significantes ao desfecho estudado ($p<0,05$). Tais dados estão apresentados na tabela 1.

Observa-se diferença estatisticamente significativa nas variáveis hematológicas entre os grupos com e sem anemia ($p<0,05$). O mesmo é observado com relação a glicemia, no entanto, com valores superiores no grupo sem anemia. Não foi observada diferença estatisticamente significativa na variável creatinina ($p>0,05$).

A tabela 3 mostra as correlações entre os parâmetros clínicos e bioquímicos com a hemoglobina. Observa-se correlação positiva e fraca para glicemia e hemoglobina, e negativa e fraca para IMC e hemoglobina.

Discussão

Frequentemente, as doenças crônicas, como o DM, são acompanhadas por uma anemia leve a moderada, denominada muitas vezes como anemia da inflamação ou infecção ou ainda como anemia de doença crônica. Andrews e Arredondo determinaram a presença de anemia em pacientes diabéticos tipo 2 e avaliaram a expressão de genes relacionados com a inflamação e a resposta imune. Os resultados encontrados pelos autores demonstram que pacientes diabéticos com anemia apresentam maior expressão de citocinas pró-inflamatórias quando comparados com pacientes somente diabéticos. Nos anêmicos foi comprovado aumento na produção de IL-6, assim como a atividade de células B, o que reforça a relação entre IL-6 e ação anti-eritropoética. Além disso, os pacientes diabéticos e anêmicos apresentavam altos índices de proteína C reativa ultrasensível e de ferritina, no entanto, apresentavam baixos índices de ferro, comprovando que as elevações de ferritina estavam associadas ao processo inflamatório crônico presente no diabetes.

No presente estudo, houve maior prevalência de obesidade e médias superiores de IMC e circunferência abdominal em pacientes anêmicos quando comparado a não anêmicos, no entanto, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos somente para a variável massa corporal. A anemia nos pacientes diabéticos, também está relacionada à obesidade, IMC e circunferência abdominal elevada. A obesidade ou acúmulo de ácidos graxos circulantes estão associados com o estabelecimento de um estado inflamatório, que predispõe o desenvolvimento de resistência insulínica. A resistência insulínica reduz a tolerância à glicose especialmente nas células musculares e adipócitos, nos quais a captação de glicose é insulínica dependente. Isto gera acúmulo de glicose na circulação e conseqüentemente, um quadro hiperglicêmico.

A aumentada atividade inflamatória no tecido adiposo do obeso favorece a produção de hepcidina, que na anemia por doença crônica é aumentada durante infecções e inflamações, causando a diminuição no nível de ferro sérico, através de um mecanismo que limita a disponibilidade de ferro. Além disso, as citocinas inflamatórias favorecem esse aumento da produção de hepcidina, sendo a principal delas a IL-6, que age diretamente nos hepatócitos estimulando sua expressão gerando uma cascata de efeitos sistêmicos, dentre eles uma redução na eritropoese e uma redução na sobrevida

Modalidade do trabalho: Relatório técnico-científico
Evento: XX Jornada de Pesquisa

dos eritrócitos. Outro aspecto relevante, é de que a anemia também favorece a perpetuação da obesidade, já que anêmicos têm capacidade aeróbica e resistência aos esforços físicos prejudicados e tendem a reduzir gradativamente seu nível de atividade para evitar desconfortos decorrentes do maior esforço cardíaco, favorecendo o ganho de peso.

Além disso, constatou-se neste estudo que a prevalência de hipertensão arterial sistêmica nos pacientes diabéticos anêmicos foi significativamente superior quando comparados aos não anêmicos. Essa associação é preocupante, tendo em vista que a hipertensão nos diabéticos aumenta o risco de complicações cardiovasculares, como insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, inflamação tecidual e aterosclerose.

Conclusão

Os pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e com anemia foram aqueles com massa corporal elevada, hipertensão arterial sistêmica, maior circunferência abdominal e maior tempo de doença. Este conjunto de alterações caracteriza a anemia por doença crônica, que tem um significativo efeito adverso na qualidade de vida dos pacientes diabéticos, estando associadas à progressão da doença, ao desenvolvimento de comorbidades e contribuem significativamente para o aumento ao risco de doenças cardiovasculares. No entanto, diferentemente do que era esperado os resultados da glicemia foram mais elevados nos pacientes não anêmicos, o que é contraditório em função da anemia destes pacientes estar associada a um quadro inflamatório, por ser caracterizada como anemia normocítica normocrômica. O aprofundamento no estudo das questões levantadas ao longo deste trabalho fornece conhecimento para o estabelecimento de novas estratégias para o controle glicêmico, podendo aumentar a pesquisa e correlacionar alguns parâmetros analíticos como HbA1c, H1-6, VHS, PCR.